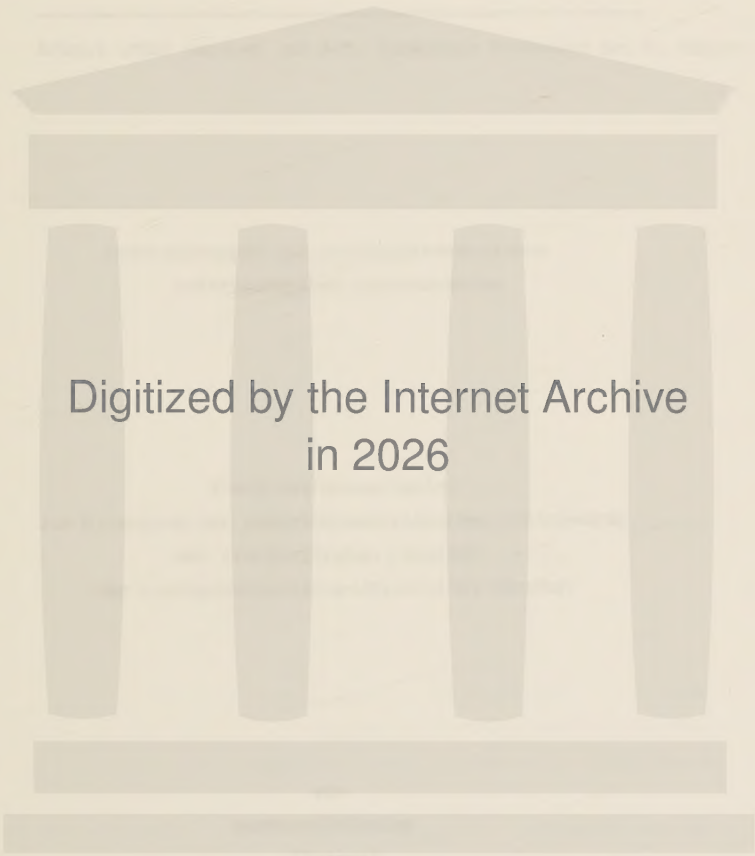
Untersuchungen zur Antibioticaresistenz euterpathogener Streptokokken

Hermann Frieding

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0068

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Kom. Vorstand: Professor Dr. Dr. h. c. W. B a i e r

Arbeit unter Leitung von Abt. Vorsteher Professor Dr. K. Walser

Untersuchungen zur Antibioticaresistenz euterpathogener Streptokokken

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Hermann Frieding
Tierarzt
aus
Recklinghausen

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. J. Boessneck
Referent: Professor Dr. K. Walser
Korreferent: Priv. Doz. Dr. H. G. Buschmann

Tag der Promotion: 11. Februar 1972

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Meinem Vater
im Gedenken

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	LITERATURBESPRECHUNG	2
I.	Streptokokken	2
1.	Historisches über Streptokokken	2
2.	Taxonomische Stellung der Streptokokken	4
3.	Klassifizierung der Streptokokken	5
II.	Die Streptokokkenmastitis des Rindes	22
1.	Vorkommen und Verbreitung	22
2.	Ätiologie und Pathogenese	22
3.	Klinischer Verlauf der Streptokokkenmastitis	24
4.	Pathologische Veränderungen	25
5.	Therapie der Streptokokkenmastitis	25
III.	Die Antibiotica	29
1.	Allgemeines über Antibiotica	29
2.	Die Penicilline	29
3.	Streptomycin	35
4.	Chloramphenicol	36
5.	Tetracyclin	38
6.	Erythromycin	40
7.	Lincomycin	40
IV.	Resistenz gegen Antibiotica	42
V.	Bakterienresistenz in vitro	45
1.	Testverfahren	45
2.	Grenzen des in vitro Resistenztests	46
3.	Bisherige Resistenzbestimmungen bei Streptokokken	46
C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	58
I.	Material	58
II.	Methode	60
1.	Verfahren	60
2.	Technik	61
3.	Beurteilung des Tests	65
4.	Serologische Gruppendifferenzierung	66

Seite

III. Ergebnisse 67

1. Resistenz und mäßige Sensibilität des undifferenzierten Untersuchungsmaterials 68
2. Verteilung von einfach und mehrfach resistenten bzw. mäßig sensiblen Streptokokken 70
3. Abhängigkeit der Resistenzlage von der Wuchsform 81
4. Antibioticasensibilität bei euterpathogenen Streptokokken verschiedener geographischer Herkunft 99
5. Antibioticaresistenz der Euterstreptokokken und deren serologische Gruppenzugehörigkeit 110

D. DISKUSSION 116

I. Material und Methodik 116

1. Das Testmaterial 116
2. Die Nährmedien 116
3. Das Testverfahren 117

II. Besprechung der Ergebnisse 122

1. Antibioticaempfindlichkeit des undifferenzierten Untersuchungsmaterials 122
2. Antibioticasensibilität bei Streptokokken verschiedener Wuchsform 125
3. Antibioticaempfindlichkeit euterpathogener Streptokokken verschiedener geographischer Herkunft 126
4. Die serologische Gruppenzugehörigkeit bei antibioticaresistenten Mastitisstreptokokken 127

E. ZUSAMMENFASSUNG 129

F. LITERATURVERZEICHNIS 131

Lebenslauf

A. EINLEITUNG

Etwa im gleichen Maße wie es gelungen ist, die Milcherträge der Rinder durch züchterische Maßnahmen sowie durch optimale Fütterung und Haltung zu steigern, sind auch vermehrt Mastitiden aufgetreten.

Dem Tierarzt unserer Zeit sind zwar in Form der verschiedenen Antibiotica relativ wirksame Mittel in die Hand gegeben. Die häufigen Mißerfolge in der Mastitistherapie könnten jedoch für eine hohe Resistenz gegen die üblicherweise verwandten Therapeutika sprechen. Diese Tatsache hat eine Reihe von Autoren veranlaßt, sich mit der Antibioticasensibilität der Mastitiserreger, in der Hauptsache Staphylokokken und Streptokokken, zu beschäftigen. Hinsichtlich der euterpathogenen Streptokokken wurden teilweise stark unterschiedliche Versuchsergebnisse erzielt. Der Grund dafür dürfte in einem meist geringen und stark selektierten Tiermaterial zu suchen sein.

Es wurde mir daher die Aufgabe gestellt, eine ausreichend große Anzahl euterpathogener Streptokokkenstämme auf ihre Sensibilität gegenüber den Antibioticis Penicillin, Streptomycin, Chloromycetin, Tetracyclin und Erythromycin in vitro zu prüfen. Außerdem sollte geprüft werden, ob die halbsynthetischen Penicilline Cloxacillin (Handelspräparat Orbenin der Firma Beecham Laboratories, Brentfort-Middlesex/England) und Oxacillin (Handelspräparat Stapenor der Firma Bayer Leverkusen) bei der Behandlung von Streptokokkenmastitiden besonders geeignet sind. Ferner sollte das Antibioticum Lincomycin auf Wirksamkeit bei Euterstreptokokken geprüft werden. Dieses Antibioticum hat seit einiger Zeit unter der Handelsbezeichnung Sobelin Eingang in die humanmedizinische Praxis gefunden und wurde mir von der Firma Upjohn GmbH, Heppenheim/Bergstraße, zur Verfügung gestellt.

Die Fragen der gesamten Resistenz, der prozentualen Resistenzverteilung gegenüber einzelnen Antibioticis, der anteilmäßigen Resistenz der einzelnen Streptokokkenwuchsformen wie auch der verschiedenen serologischen Gruppen und der regionalen Resistenzunterschiede im Raum Oberbayern im Zeitraum Sommer 1969 bis Ende 1970 sollen in der folgenden Arbeit untersucht werden.

B. LITERATURBESPRECHUNG

I. Streptokokken

1. Historisches über Streptokokken

Im Jahre 1873 gelang es LISTER, zit. nach Hahn und Mitarb. (74), Streptococcus lactis in Reinkultur zu züchten. Streptococcus lactis ist die erste benannte Streptokokkenart. BILLROTH, zit. nach HAHN und Mitarb. (74), beobachtete Kettenkokken im Wundeiter. ROSENBACH (150) züchtete zum ersten Mal Streptokokken aus menschlichem Wundeiter in Reinkultur. Seit ROSENBACH (150) trägt die Gattung der Kettenkokken den Namen "Streptokokken". Die Einführung des Blutagars in die bakteriologische Diagnostik humanpathogener Streptokokken erfolgte im Jahre 1903 durch SCHOTTMÜLLER (161).

Das Jahr 1919 brachte die Streptokokkenforschung durch Untersuchungen in verschiedenen Ländern einen erheblichen Schritt vorwärts. BROWN (22) führte die Form der Hämolyse als Differenzierungsmerkmal in die Streptokokkendiagnostik ein. Zur gleichen Zeit befaßte sich ORLA-JENSEN (135) mit der Nomenklatur und Differenzierung von Milchsäure-Streptokokken. AVERY und CULLEN (4) fanden im Jahre 1919 heraus, daß hämolysierende Streptokokken aus Kuhmilch isoliert in einer Dextrose-Nährlösung mehr Säure bildeten als Streptokokken von menschlichem Untersuchungsmaterial. 1922 erkannten die Untersucher AYERS und RUPP (6), daß Streptococcus agalactiae in der Lage ist, Natriumhippurat hydrolytisch unter Bildung von Benzoesäure zu spalten, während Streptococcus pyogenes und andere hämolysierende Streptokokken menschlicher Herkunft nicht dazu in der Lage waren. AVERY und HEIDELBERGER (5) identifizierten 1923 ein typenspezifisches Antigen bei Pneumococcen. GRIFFITH, zit. nach HAHN und Mitarb. (74), gelang es 1926, bei Streptococcus pyogenes mit Hilfe der Serum Agglutination 27 verschiedene Typen nachzuweisen.

EDWARDS (47 - 50) glaubte eine Methode gefunden zu haben, um hämolysierende Streptokokken humaner und animaler Herkunft zu unterscheiden. Bei 96 % von 248 untersuchten Stämmen stellte er fest, daß animale Streptokokken fähig waren, Sorbit zu spalten, nicht jedoch Trehalose, während humanpathogene Streptokokken sich genau umgekehrt verhielten. Nach SCHALM (156) war diese Feststellung nur bedingt richtig, da hämolysie-

rende Milchstreptokokken, die nur in geringem Umfang in die Untersuchungen von EDWARDS einbezogen waren, sehr wohl Trehalose spalten können.
Den wohl bis heute größten Fortschritt in der Differenzierungstechnik des Genus Streptococcus brachten die Entdeckungen von LANCEFIELD (112 - 114) im Jahre 1928. Sie konnte aus Streptokokken-Suspension eine Gruppe spezifischer Kohlenhydratverbindungen extrahieren, welche mit einem homologen Serum, das durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen wurde, eine spezifische Praezipitation ergaben. LANCEFIELD (112 - 114) unterschied nach Reaktion der Streptokokken mit den entsprechenden Seren verschiedene Gruppen, die sie mit großen lateinischen Buchstaben belegte. Innerhalb verschiedener Gruppen konnte sie sogar durch serologische Untersuchungsmethoden verschiedene Typen differenzieren. Die Einteilung des Genus Streptococcus durch die serologische Gruppendifferenzierung bildet heute neben biochemischen Merkmalen die Grundlage für eine exakte Diagnose für einzelne Streptokokken-Spezies.
In veterinärmedizinischer Hinsicht waren es besonders englische Forscher, die sich in den Jahren nach 1930 intensiv mit der Streptokokkenmastitis befaßten. Die Untersucher MINETT (124) und EDWARDS (48, 49) erkannten, daß Streptococcus agalactiae ein häufiger Erreger bei chronischen Mastitiden war. Darüber hinaus wurden aber auch zwei andere Gruppen von Streptokokken als Mastitiserreger erkannt. Sie schlugen vor, nach der Häufigkeit des Vorkommens Streptococcus agalactiae als Mastitisstreptokokken Gruppe I und die beiden anderen Gruppen entsprechend als Gruppe II und III zu bezeichnen. Zu ähnlichen Erkenntnissen führten die Arbeiten von DIERNHOFER (40) in Australien. Er unterschied neben dem weit verbreiteten Streptococcus agalactiae, der der Gruppe I von MINETT (124) entsprach, zwischen Streptococcus dysgalactiae und Streptococcus uberis, entsprechend den Gruppen II und III der englischen Forschergruppe. DIERNHOFER (41) war es auch, der die Substanz Aeskulin zur Differenzierung von Streptokokken als diagnostisches Hilfsmittel einführte.

Die Erkenntnis, daß Streptococcus agalactiae in vielen Rinderherden einen weit verbreiteten Mastitiserreger darstellte, veranlaßte verschiedene Autoren, ein Verfahren zu entwickeln, welches sicher und schnell zu einer Diagnose dieses Keimes führte. EDWARDS (48) entwickelte ein festes Medium auf Agar-Basis mit Blutzusatz, dem er Kristallviolett als Hemmsubstanz für Staphylokokken und Mikrokokken zusetzte. Als weiteren Zusatz enthielt das Medium 0,1 % Aeskulin. Hierbei handelte es sich um das Glycosid aus Roßkastanien

(SEELEMANN (163)), das blau fluoresziert. Streptococcus uberis und andere saprophytische Streptokokken sind jedoch in der Lage, Aeskulin fermentativ zu spalten. Die Fluoreszenz geht damit zugunsten einer Braunfärbung verloren. Nach EDWARDS (48, 49) und SCHALM (156) und SEELEMANN (163) wird durch den Nachweis der Aeskulinspaltung mit Sicherheit das Vorliegen von Streptococcus agalactiae ausgeschlossen. Nach neueren Erkenntnissen aus der Streptokokkenzentrale in Kiel von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) kann der positive Ausfall der Aeskulinspaltung nicht allein als Kriterium für das Nichtvorliegen von Streptococcus agalactiae gewertet werden. Erst bei gleichzeitigem Unvermögen, Natriumhippurat zu spalten, kann Streptococcus agalactiae mit Sicherheit ausgeklammert werden.
Von den ausländischen Autoren sind besonders PLASTRIDGE und SEREMET (144) zu erwähnen. Sie verfeinerten die Differenzierungsmethoden durch die Einführung verschiedener Saccharide und Alkohole, insbesondere Mannit, Inulin , Sorbit und Raffinose, in die Streptokokkendiagnostik.

CHRISTIE, ATKINS und MUNCH-PETERSON (31, 127) stellten fest, daß Streptococcus agalactiae ein Agens produziert, welches in der Lage ist, die unvollständige Hämolyse in der ß-Zone eines ß-hämolytischen Staphylokokkenstammes in eine vollständige Hämolyse zu überführen. Auf Vorschlag von MURPHY, STUART und REED, zit. nach SEELEMANN (163), wurde das daraus entwickelte Testverfahren nach den Anfangsbuchstaben der Entdecker als "CAMP-Test" bezeichnet. Der CAMP-Test gilt heute als hinreichend sicheres Suchkriterium für die Routinediagnostik von Streptococcus agalactiae.

2. Taxonomische Stellung der Streptokokken

Nach BERGEY (11) ist dem Genus "Streptococcus" folgende taxonomische Stellung zuzuordnen:

I.	Abteilung:	Protophyta
II.	Klasse:	Schizomycetes
IV.	Ordnung:	Eubacteriales
X.	Familie:	Lactobacillaceae
I.	Tribus:	Streptococcaceae
I.	Genus:	Diplococcus

II. Genus: Streptococcus
III. Genus: Pediococcus
IV. Genus: Leuconostoc
V. Genus: Peptostreptococcus

ROLLE und MAYR (149) sowie SEELEMANN (163) sind hinsichtlich der Rangordnung von Familie und Genus abweichender Meinung, beziehen sich jedoch ebenfalls auf BERGEY (11). Oben getroffene Einteilung wurde der 7. und letzten Auflage von BERGEY'S MANUAL OF DETERMINATIVE BACTERIOLOGY (11) entnommen.

3. Klassifizierung der Streptokokken

Die Klassifizierung erfolgt durch die Bestimmung der serologischen Gruppen (LANCEFIELD (112 - 114)) oder innerhalb einer Gruppe durch serologische Typenbestimmung. Zusätzlich wird das biologische Leistungsspektrum als diagnostisches Kriterium gewertet. Bei den serologisch nicht eingruppierbaren Streptokokken, der sogenannten viridans-salivarius-Gruppe, basiert die Diagnose ausschließlich auf biochemischen Merkmalen. Es ist verständlich, daß in der Routinediagnostik, insbesondere was die Streptokokkenmastitis betrifft, nicht alle möglichen Kriterien getestet werden. Einerseits sind die Methoden teilweise recht zeitaufwendig und kostspielig, zum anderen hat der exakte Erregernachweis oft keinen entscheidenden Einfluß auf die einzuschlagende Therapie.

a) Biochemisches Leistungsspektrum der Streptokokken

Als biochemisches Leistungsspektrum bezeichnet man die Fähigkeit der Streptokokken, verschiedene angebotene Substanzen fermentativ abzubauen und für den eigenen Stoffwechsel zu verwerten. Zur Differenzierung finden nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) vornehmlich folgende Substanzen Verwendung:

Zucker

Monosaccharide:	Glucose
Disaccharide:	Saccharose, Trehalose, Lactose
Oligo- und Polysaccharide:	Raffinose, Stärke, Inulin
Alkohole:	Mannit, Sorbit, Glycerin

Aminosäuren:	Arginin
Sonstige:	Salizin, Aeskulin, Na-hippurat.

Außerdem wird bei einigen Streptokokkenspezies von den Resistenzeigenschaften gegenüber verschiedenen wachstumshemmenden Substanzen als Diagnostikum Gebrauch gemacht -vgl. SEELEMANN (163) und HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74)-, die dem Nährmedium in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt werden. Solche Substanzen sind:

Rindergalle
Kalium Tellurit
Methylenblau
Natriumchlorid
Bacitracin.

Als eine weitere biochemische Leistung ist die Ausbildung der verschiedenen Hämolyseformen auf Blutagar zu nennen, die ein wesentliches Hilfsmittel bei der Identifizierung der Streptokokken darstellt. Dieses Phänomen beruht auf der Fähigkeit verschiedener Streptokokkengruppen, ein Ekto-Toxin zu bilden, das sogenannte Streptolysin (nähere Erklärung s. u. Kapitel Extrazelluläre Substanzen). Nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) werden folgende Formen der Hämolyse unterschieden:

γ Hämolyse: Keine Veränderung des Blutagars, indifferentes Wachstum,
β Hämolyse: Totale Auflösung der Blutkörperchen in einem gewissen Abstand von der Einzelkolonie,
α Hämolyse: Aufgehellte Zone um die Kolonie; die teilweise gelösten Erythrozyten sind in Form einer gepunkteten Zone (Lupe) zu erkennen,
Vergrünung: Grünschimmer über der α Hämolyse; bei anaerober Bebrütung bräunliche Verfärbung unter der Kolonie.

SEELEMANN (163) unterteilt in:
α Hämolyse mit schwacher Erythrozytolyse,
Alpha Prime Hämolyse mit etwas stärkerer Auflösung der Erythrozyten,
β Hämolyse mit deutlich transparenten Höfen um die Kolonie,
γ Hämolyse ohne jegliche Zellysis.
Die Unterschiede können seiner Ansicht nach fließend sein.

ROLLE und MAYR (149) schließen sich im wesentlichen der Meinung SEELEMANN's an. Sie unterscheiden ebenfalls eine Alpha- und eine Alpha Prime-Hämolyse, die sie jedoch in einer Gruppe zusammenfassen. SCHALM (156) bezeichnet die Alpha Prime-Hämolyse als eine Zwischenstufe der echten α - und β Hämolyse. Die Beurteilung kann seiner Meinung nach nur auf Pferdeblutagar bei mikroskopischer Betrachtung von einzelnen Tiefenkolonien erfolgen.

Im Zusammenhang mit der Diagnose von Streptococcus agalactiae ist als ein zusätzliches biochemisches Merkmal das CAMP-Phänomen zu erwähnen. Die Untersucher CHRISTIE, ATKINS und MUNCH-PETERSON (31, 127) fanden, daß Streptococcus agalactiae ein Ferment absondert, welches in der Lage ist, die unvollständige β Hämolyse eines β hämolysierenden Staphylokokkenstammes in eine völlige Hämolyse zu überführen. Die dafür verantwortliche Substanz ist bis heute unbekannt.

b) Aufbau der Streptokokkenzelle

Zum Verständnis der vielschichtigen Antigenstruktur der Streptokokken sei kurz auf den Bau der Streptokokkenzelle eingegangen.

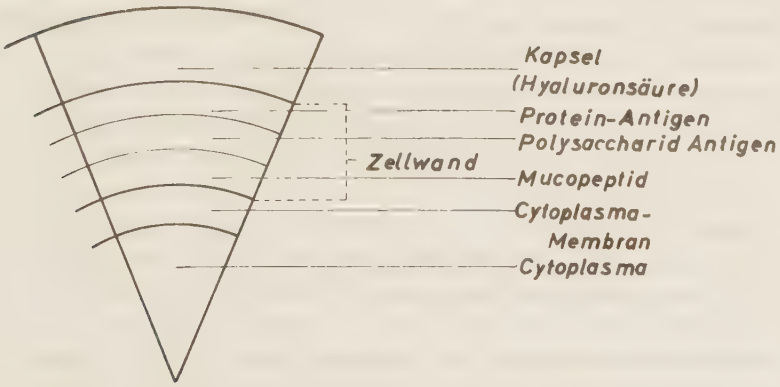


Abb. 1. Segment eines A-Streptococcus
(nach HEESCHEN, TOLLE u. ZEIDLER)

Die Kapsel besteht aus Hyaluronsäure und wurde bisher bei den serologischen Gruppen A (WILLOUGBY (195)), C (CHRIST (29, 30)) und D (BERGAN (10)) nachgewiesen. Eine toxische Wirkung sowie die Bildung von Antikörpern gegen die Kapselsubstanz sind nach den Erfahrungen von CHRIST (29, 30) unbekannt. Allerdings soll nach seiner Meinung die Kapsel die Phagozytose erschweren. Der Aufbau der Zellwand stellt die biochemische Grundlage für die pathogene und immunogene Wirkung sowie der serologischen Klassifizierung dar. Das Mucopeptid ist bei allen intakten Streptokokkenzellen zu finden und bildet die Gerüstsubstanz derselben. Nach KRAUSE (108) können Mucopeptide mit verschiedenen Verfahren aus Bakteriensuspension extrahiert werden. In den letzten Jahren wurde erkannt, daß die Mucopeptide eine deutlich toxische Wirkung gegenüber tierischen Zellen besitzen. CHANDLER und STETSON (27) konnten einen deutlich pyrogenen Effekt im Kaninchenversuch nachweisen. NORCROSS (131) konnte bei Kaninchen einen cardiotoxischen Effekt nachweisen. AYOUB und WANNEMAKER (7) diskutieren, daß dem Mucopeptid im Pathogenitätsgeschehen bei natürlicher Infektion eine Bedeutung beizumessen ist.

Das C-Polysaccharid-Antigen ist das biochemische Substrat für die serologische Gruppendiagnostik nach LANCEFIELD (112 - 114). Diese Substanz ist bei allen serologisch eingruppierbaren Streptokokken zu finden und, ausgenommen Gruppen D und N, in der Zellwand lokalisiert. Die C-Polysaccharid-Komponente läßt sich mit verschiedenen Methoden aus Streptokokkensuspension extrahieren. Gebräuchlich ist das Verfahren nach FULLER (67) mit Formamid. Die Gewinnung gruppenspezifischer Antikörper gegen die einzelnen Gruppenpolysaccharide erfolgt nach Vorschlag des "Subcomittee on Streptococci and Pneumococci", zit. nach HAHN und Mitarb. (74), durch Immunisierung von Kaninchen mit proteolytisch angedauten Streptokokkenzellen. Die extrahierte C-Substanz reagiert mit dem entsprechenden Antiserum durch Praezipitation. Für die routinemäßig durchzuführende Reaktion ist die Mikro-Kapillarpraezipitation nach LANCEFIELD (114) die Methode der Wahl. Der serologische Nachweis des C-Polysaccharids ist so spezifisch, daß er seit der grundlegenden Arbeit von LANCEFIELD (112) im Jahre 1933 als Differenzierungsprinzip Verwendung findet. Nach den bisherigen Erkenntnissen von ROTTA (152) und SCHWAB (162) konnte für das C-Polysaccharid keine toxische Wirkung sowie kein Einfluß auf Pathogenität und Virulenz nachgewiesen werden.

Bei den Proteinantigenen handelt es sich um drei verschiedene Substanzen, die als M- bzw. T- und R-Antigene bezeichnet werden. Diese sind seit den Unter-

suchungen von LANCEFIELD (115) bekannt. Das M-Antigen dient nach LANCEFIELD (115) als Typenantigen der Gruppe A-Streptokokken und wird mittels Präzipitation mit Kaninchenserum nachgewiesen. Es sind jedoch M-Antigene auch bei den Gruppen C und G nachgewiesen worden (ROTTA (152)). Gereinigtes M-Antigen wirkt nicht toxisch, jedoch stellt es nach KANTOR und COLE, zit. nach Hahn und Mitarb. (74), den wichtigsten Virulenzfaktor dar, da dieses Antigen die Phagozytose durch menschliche Leukozyten hemmt. Nach SIEGEL und STOLLERMANN (170) induziert eine natürliche Infektion mit Gruppe A-Streptokokken eine langsam ansteigende, typenspezifische Antikörperbildung, die noch nach 10 - 20 Jahren nachweisbar ist. Das T-Protein dient der Ergänzung der serologischen Typisierung der Gruppe A-Streptokokken. Nach ROTTA (152) und KOEHLER (103) wurde dieses Antigen auch bei den Serogruppen B, C und G gefunden. Nach bisherigen Untersuchungen soll gereinigtes T-Antigen nicht toxisch wirken und keine Beziehung zur Pathogenität und Virulenz haben. Das R-Antigen besitzt unter den Protein-Antigenen die geringste Bedeutung. Es wurde bereits von LANCEFIELD (115) eingehend untersucht. Dieses Protein wurde von LANCEFIELD (115) und MAXTED (121) in den Gruppen A, B und C sowie in der Gruppe G nachgewiesen.

Die Zytoplasmamembran ist bei allen Streptokokkenzellen zu finden. Nach FREIMER (64) enthält die Membran einen hohen Gehalt an Lipiden und Proteinen. Toxische Eigenschaften der Membransubstanz sind nicht bekannt. Es wird eine Beziehung zur Rheumapathogenese vermutet, da die Membransubstanz mit dem Sarkolemm der Herzmuskelzelle antigen verwandt ist.

Das Zytoplasma liegt im Zentrum aller Streptokokkenzellen. Es ist strukturlos und enthält Enzyme und Proteine sowie die gesamte genetische Information in Form von Nukleotiden und Nukleinsäuren. Im Jahre 1927 wurde eine der Substanzen von LANCEFIELD, zit. nach HAHN und Mitarb. (74), als Nukleoprotein P beschrieben, welches "kokkenspezifisch" antigen wirksam ist.

c) Extrazelluläre Substanzen

Als solche werden Substanzen bezeichnet, die von lebenden Streptokokken abgesondert werden. Es handelt sich dabei teils um Toxine,

teils um Enzyme und auch um Substanzen, deren Wirkung noch nicht eindeutig geklärt ist.

Streptolysin O

TODD (182, 183) beschreibt Streptolysin O als ein hochmolekulares Protein mit Fermentcharakter. Es wurde bisher in den serologischen Gruppen A, C und G nachgewiesen. Als charakteristische Wirkung des Streptolysin O ist nach KOEHLER (103) die Erythrozytolyse in vivo und in vitro zu bezeichnen. BERNHEIMER (12) konnte auch eine Lysis von Lymphozyten beobachten. Nach TODD (182, 183) sind die Hämotoxine der übrigen Streptokokkenarten nicht identisch mit dem Streptolysin O. Das Streptolysin O induziert nach PACKALEN (136) die Bildung neutralisierender Antikörper in der γ Globulin Fraktion. Der Nachweis des Streptolysin O in Seren sowie auch die Bestimmung der Antikörper, des sogen. Antistreptolysin-Titers, haben durch die Arbeiten der oben zitierten Autoren sowie einer ganzen Reihe weiterer Forscher diagnostische und prognotische Aussagekraft in der Humanmedizin erlangt.

Streptolysin S

Dieses Toxin wurde von TODD (182, 183) nur in der Serogruppe A nachgewiesen. KOEHLER (103) konnte bei Streptokokken der Gruppen C und G Enzyme nachweisen, die ähnliche Eigenschaften aufweisen wie das Streptolysin S. PETIT und MUNOZ, zit. nach HAHN und Mitarb. (74), schreiben das Hämolyse-Phänomen auf festen Nährböden dem Streptolysin S zu. Diese Substanz ist nicht antigen wirksam und ist somit diagnostisch nicht zu verwerten. Von BERNHEIMER und DAVIDSON (13) ist jedoch eine toxische Wirkung auf alle Zellen und Gewebe nachgewiesen worden.

Streptokinase

Dabei handelt es sich um ein extrazelluläres Enzym, welches von CHRIST (29, 30) in den Gruppen A, B, C, F und G nachgewiesen wurde. Toxische Eigenschaften der isolierten Streptokinase sind nicht bekannt, jedoch stellt sie nach KRASNER und JANNACH (107) einen virulenzsteigernden Faktor dar. Streptokinase ist antigen wirksam und stimuliert die Bildung von Antikörpern -Antistreptokinase-, deren Nachweis im Serum zur klinischen Diagnose Verwendung findet. Aufgrund der proteolytischen Wirkung hat die Streptokinase nach ROSOLLEK (151) als Therapeuticum bei der Behandlung von Thrombosen, Empyemen, Pleuritiden und Hämatomen Bedeutung erlangt.

Hyaluronidase

Dieses Enzym wird von Streptokokken der Gruppen A, B, C, D, G, H und L sowie von den Salivarius-Streptokokken gebildet. Nach KARLSSON (95) bewirkt dieses Ferment die Zerlegung von Hyaluronsäure. Es ermöglicht also eine leichte Penetration in das Gewebe, weshalb die Hyaluronidase als "spreading factor" einen wesentlichen virulenzsteigernden Faktor darstellt.

Desoxyribonuklease

Dieses Enzym, auch kurz DN-ase genannt, wurde nach den Angaben von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) in den Gruppen A, B, C, D, E, F, G, H und L nachgewiesen. Es ist in der Lage, die DNS der Zellkerne hydrolytisch zu spalten. Nach KOEHLER (103) läßt sich diese Wirkung therapeutisch nutzen. Allein oder in Kombination mit Streptokinase gelingt die Auflösung von Abszessmembranen und dickflüssigem Eiter. Nach den Angaben von KOEHLER (103) wirkt die DN-ase nicht toxisch. Spezielle Untersuchungen über die DN-ase als Pathogenitätsfaktor scheinen noch nicht vorzuliegen. SINGH und MARSHALL (172) haben festgestellt, daß die DN-ase die Gelbildung beim in der Mastitisdiagnose des Rindes benutzten SCHALM-Test hemmt. Dadurch ließe sich der oft negative Ausfall des SCHALM-Tests bei streptokokkenhaltiger Milch erklären!

Proteinase

Das zum Abbau von Eiweißkörpern fähige Enzym wurde in den Gruppen A, D und N nachgewiesen. Das Enzym hat keinerlei klinische Bedeutung erlangt. ELLIOT (53, 54) stellte fest,daß proteinasebildende Streptokokken kein M-Protein bilden und somit avirulent sind.

Dextran

Dextran ist ein wasserunlösliches Polysaccharid, welches von Streptococcus sanguis, Streptococcus mutans und Streptococcus bovis synthetisiert wird. Nach RANKE und Mitarb. (148) spielt es eine Rolle bei der Kariesgenese durch Bildung der Zahnplaques. Dextran ist nicht toxisch und wird in der klinischen Praxis als Blutersatz verwendet.

Levan

Hierbei handelt es sich um ein extrazelluläres Polysaccharid, welches für Streptococcus salivarius als Klassifizierungsmerkmal gilt. Es wurde von NIVEN und Mitarb. (129) näher untersucht. Nach bisherigen Erkenntnissen ist dieser Substanz keine besondere Bedeutung beizumessen.

d) Die serologischen Gruppen nach LANCEFIELD

SEELEMANN (163) weist in seinem Buch "Biologie der Streptokokken" darauf hin, "daß manche Streptokokken-Arten einerseits in der Regel eine völlig harmlose Bedeutung besitzen, andererseits aber zuweilen auch bei gefährlichen und schweren Krankheitsprozessen des Menschen und der Tiere vorkommen können." Aus diesem Grunde sollen im Folgenden die Streptokokken aller serologischen Gruppen besprochen werden, wobei jedoch das Hauptaugenmerk auf die Mastitis des Rindes gelenkt werden soll.

Gruppe A

Diese serologische Gruppe steht im Mittelpunkt des humanmedizinischen Interesses. Erstmals wurde diese Streptokokkengruppe von ROSENBACH (150) im Jahre 1884 beschrieben. Er isolierte ß hämolysierende Streptokokkenstämme aus menschlichem Wundeiter. Nach ihm wurde diese Streptokokkenart als Streptococcus pyogenes Rosenbach genannt. Nach Entdeckung der serologischen Gruppen und auf Vorschlag von SEELEMANN (163) hat sich heute in der deutschsprachigen Literatur der Name "Streptococcus pyogenes humanus A" eingebürgert. Die Streptokokken der Gruppe A bilden eine Reihe von extrazellulären Substanzen wie Streptolysin, Streptokinase, Hyaluronidase, Proteinase und DN-ase, welche bereits in Kapitel "Extrazelluläre Substanzen" besprochen wurden. Darüber hinaus werden noch eine Reihe anderer Toxine gebildet, worunter das erythrogene Toxin der Erwähnung bedarf, da dieses als sogenanntes Scharlachtoxin nach KOEHLER (103) für die Hautrötung bei der Scharlachinfektion verantwortlich ist.

Gruppe A Streptokokken verursachen eine Reihe von Infektionskrankheiten beim Menschen, worunter als wichtigste zu erwähnen sind die Pharingitis (HIGGINS und Mitarb. (84)), Scharlach (KOEHLER (103)), diffuse Glomerulonephritis (KOEHLER (103)), Hautinfektionen in Form von Erysipel und Pyodermie (BASSET, zit. nach HAHN und Mitarb. (74)), rheumatisches Fieber (KOEHLER (103)) und Bakteriämien. Das Erregerreservoir ist beim Menschen zu suchen. Aber auch beim Tier werden gelegentlich Gruppe A-Infektionen festgestellt. SEELEMANN (163) berichtet über Fälle von chronischer Endometritis und Abort beim Pferd, über Septikämien und Abort beim Schwein und über Aborte, Septikämien und Metritis bei der Kuh.

Besondere Erwähnung verdient die Tatsache, daß vom streptokokkeninfizierten Menschen aus eine Infektion des Kuheuters und der Milch erfolgen kann. EVANS und VERDER (59) berichten über A Streptokokken-Mastitiden mit teilweise erheblichen klinischen Erscheinungen. Durch den Vertrieb und Genuß der infizierten rohen Milch kann es zu epidemieartigen Streptokokkeninfektionen kommen. Namentlich im Ausland sind verschiedene Seuchenausbrüche beschrieben (SEELEMANN (163)). In Deutschland wurden keinerlei derartige Beobachtungen gemacht. Der Grund dafür dürfte die gesetzlich vorgeschriebene Pasteurisierung der Konsummilch sein. HANSEN (75) sowie JEPSEN und HANSEN (89) wie auch ERNST, zit. nach SEELEMANN (163), beschreiben eine Reihe von Seuchenausbrüchen in Seeland, Dänemark und Amerika in Form von Anginen, Bakteriämien und Scharlach. BUCHAN (26) vermutet auch einen Zusammenhang mit der Entstehung des rheumatischen Fiebers, das durch den Genuß von streptokokkenhaltiger Milch hervorgerufen werden kann.

Gruppe B

Diese Streptokokkenart wurde erstmalig im Jahre 1884 von NOCARD und MOLLEREAU (130) beschrieben und mit dem Namen "Streptococcus de la mammite" belegt. Die Streptokokken der Gruppe B gelten als weitverbreitete Mastitiserreger beim Rind. Die heute übliche Bezeichnung "Streptococcus agalactiae" geht auf die Bakteriologen LEHMANN und NEUMANN, zit. nach SEELEMANN (163), zurück. Die Infektion des Euters mit diesen Streptokokken wird als "Gelber Galt" bezeichnet. Dieser Ausdruck ist nach SEELEMANN (163) vermutlich aus dem schweizerischen Wort "gelti = trocken" entstanden.

Der Nachweis von Streptococcus agalactiae läßt sich einwandfrei nur durch die Bestimmung der serologischen Gruppe B führen. Jedoch ist der CAMP-Test ein hinreichend zuverlässiges Suchkriterium bei der Diagnose der B-Streptokokken. Nach übereinstimmenden Angaben von HEESCHEN (78, 79), KUHLMANN und MÜLLER (110) und MITSCHERLICH (125) werden durch den CAMP-Test etwa 96 - 98 % aller Gruppe B Streptokokken durch einen positiven Ausfall des Tests identifiziert. Gelegentlich zeigen auch Streptokokken anderer Gruppen (A, C, E, G, K, L und U) ein positives CAMP-Ergebnis; vergl. HEESCHEN (78) und THAL und OBIGER (178).

Der CAMP-Test wird heute meist als Plattentest durchgeführt. Auf Blutagar wird der fragliche Stamm im rechten Winkel zu einem ß-toxinbildenden Staphylokokkenstamm ausgestrichen. Nach 18- bis 24-stündiger Bebrütungszeit bildet

sich an der Berührungsstelle von Teststamm und ß-Zone eine schalen- bis trichterförmige totale Hämolyse (vergl. THAL und OBIGER (178)). Der Nachweis fehlender Aeskulinspaltung berechtigt nach HEESCHEN (78) noch nicht zu der Diagnose Streptococcus agalactiae. Fehlende Aeskulinspaltung sowie gleichzeitige Fähigkeit zur Hydrolyse von Arginin und Natriumhippurat deuten mit ausreichender Sicherheit auf Gruppe B Streptokokken hin. Die B-Streptokokken können nach HEESCHEN (78, 79) α, ß und γ Hämolyse verursachen. Die Form der Hämolyse läßt also nicht auf die Gruppenzugehörigkeit schließen. Nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) ist Streptococcus agalactiae auch heute noch -neben Staphylococcus aureus- der am weitesten verbreitete Mastitiserreger des Rindes. Darüber hinaus konnten nach den Angaben von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) sowie SEELEMANN (163) Gruppe B Streptokokken aus den Tonsillen von Rind, Schwein und Pferd isoliert werden. Es wurden B-Streptokokken als Mastitiserreger bei Schwein und Schaf gefunden. Außerdem wurden Streptokokken dieser Gruppe als ursächliche Erreger bei Metritiden des Pferdes, des Schweines und auch bei Kühen erkannt.
Nach Angaben der Streptokokkenzentrale in Kiel sind jedoch auch Gruppe B Streptokokken als ursächliche Erreger bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen erkannt worden. An erster Stelle stehen Infektionen des Urogenitalapparates bei der Frau, welche auch nach KEXEL (97) Infektionen der Neugeborenen zur Folge haben können. Als weitere Fundorte werden genannt die oberen Teile des Respirationstraktes, die Kreislauforgane, das Zentralnervensystem und die weiblichen Milchdrüsen. Die Frage, ob zwischen der Infektion beim Rind und den Erkrankungen des Menschen epidemiologische Zusammenhänge bestehen, bedarf noch der Klärung.

Gruppe C

Die serologische Gruppe C umfaßt verschiedene Streptokokken-Spezies, die sich zwar aufgrund ihrer gemeinsamen C-Polysaccharide gleichen, hinsichtlich Vorkommen und Pathogenität jedoch sehr unterschiedlich sind.
Es ist zunächst Streptococcus equisimilis zu nennen, der im Jahre 1940 von FROST und ENGELBRECHT (66) beschrieben wurde. Die heutige gebräuchliche Bezeichnung "Streptococcus pyogenes humanus C" geht auf den Vorschlag von SEELEMANN (163) zurück. Streptococcus pyogenes humanus C zeigt ß Hämolyse. Der Nachweis erfolgt durch die Präcipitation mit Gruppe C-Serum und die Abgrenzung gegenüber anderen Gruppe C Streptokokken nach HAHN, HEESCHEN

und TOLLE (74) durch Spaltung von Trehalose und fehlende Spaltung von Sorbit. Nach SEELEMANN (163) wird Streptococcus pyogenes humanus C im Rachenraum von gesunden und kranken Menschen gefunden. Als Erkrankungen nennt er besonders Haut-, Wund- und Puerperalinfektionen, die zu einer Bakteriämie und zur Endocarditis führen können. Beim Tier wurde Streptococcus pyogenes humanus C nach SEELEMANN (163) bei Infektionen des Urogenitale bei Schwein, Rind und Pferd und auch wiederholt aus Milch isoliert. SEELEMANN vermutet eine Übertragung des Keimes vom Menschen auf das Tier und umgekehrt.

Als weitere Spezies der Gruppe C ist Streptococcus equi zu nennen. Die erste Beschreibung dieses Keimes wurde im Jahre 1888 von SAND und JENSEN (155) vorgenommen. Die Zugehörigkeit zu der serologischen Gruppe C wurde von EDWARDS (50) im Jahre 1934 nachgewiesen. Streptococcus equi ist ein ß hämolysierender Streptokokkus. Der Nachweis von Streptococcus equi wird geführt durch die Präzipitation mit Gruppe C-Serum. Die Abgrenzung von anderen Vertretern der Gruppe C geschieht nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) durch die fehlende Spaltung von Trehalose und Sorbit. Nach SEELEMANN (163) wurde Streptococcus equi nur in Einzelfällen aus Exkrementen des Menschen isoliert. Die Pathogenität von Streptococcus equi beschränkt sich fast ausschließlich auf Equiden. Beim Pferd ist Streptococcus equi die Ursache einer spezifischen Infektionskrankheit, der Druse (Coryza contagiosa equorum). Beim Esel ist eine septikämische Form der Infektion bekannt. Über die Druse liegen zahlreiche Publikationen vor, die von BRYANS (25) zusammenfassend dargestellt sind.

Ein weiterer Vertreter der Gruppe C ist Streptococcus zooepidemicus, der erstmals von FROST und ENGELBRECHT (66) beschrieben wurde. Heute wird der Erreger nach Vorschlag von SEELEMANN (163) "Streptococcus pyogenes animalis C" genannt. Der Nachweis beruht auf der Praezipitation mit Gruppe C-Serum, der Spaltung von Sorbit und der fehlenden Spaltung von Trehalose. Infektionen beim Menschen sind nach SEELEMANN (163) selten. Nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) finden sich Infektionen mit Streptococcus pyogenes animalis C beim Pferd, Schwein, Schaf, Huhn und Nerz in Form von Septikämien, eitrigen Wundinfektionen, Arthritiden und Mastitiden. Diese Erkrankungen können enzootisch auftreten.

Als vierte Spezies der Gruppe C ist Streptococcus dysgalactiae zu erwähnen, einer der klassischen Mastitiserreger beim Rind. Diese Streptokokkenart wurde

von DIERNHOFER (40) im Jahre 1932 beschrieben und benannt. Streptococcus dysgalactiae wird nachgewiesen durch Präzipitation mit Gruppe C-Serum und durch fehlende ß Hämolyse (vergl. SEELEMANN (163)). Nach Angaben von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) beschränkt sich die Pathogenität von Streptococcus dysgalactiae im wesentlichen auf das Rind als Mastitiserreger und auf das Schaf als Erreger von Metritiden und Arthritiden.

Gruppe D

Stämme der serologischen Gruppe D gehören nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) zur normalen Darmflora von Mensch und Tier. Sie sind gelegentlich pathogen und werden auch als Ursache von Lebensmittelvergiftungen angesehen. Die taxonomische Stellung der Enterokokken ist in den verschiedenen Literaturangaben nicht einheitlich.

HARTMANN, zit. nach HAHN und Mitarb. (74), stellt folgendes Schema auf:

Fäkal-Streptokokken

Enterococcen-Gruppe	Sc. faecalis	Gruppe D
	Sc. faecalis var. liquefaciens	
	Sc. faecalis var. zymogenes	
	Sc. faecium	
	Sc. durans	
Viridans-Gruppe	Sc. bovis	
	Sc. equinus	
	Sc. mitis	
	Sc. salivarius	

In der Streptokokkenzentrale in Kiel wird nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74)

Enterokokken = D-Streptokokken

gesetzt.

Neben der Funktion als obligate Dünndarmflora können Enterokokken nach einer zusammenfassenden Darstellung von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) als ursächliche Erreger bei Urogenitalinfektionen, Endocarditiden, Meningitiden, Pneumonien, Enteritiden und Hautinfektionen nachgewiesen werden. Die gleichen Autoren zitieren verschiedene Untersucher, die Enterokokken als ursächliche Erreger bei der Septikämie des Kalbes, bei der Endocarditis und der Meningitis

des Pferdes und bei der Meningitis, der Pneumonie und der Endocarditis des Schweines gefunden haben. SEELEMANN (164) weist darauf hin, daß Enterokokken häufig aus der Milch von eutergesunden und an Mastitiden erkrankten Kühen nachgewiesen werden. Inwieweit dabei die Enterokokken primär im Euter vorhanden waren oder bei der Entnahme und der Verarbeitung die Milch kontaminiert haben, bleibt vielfach offen.

Gruppe E und Streptococcus uberis

Streptokokken der Gruppe E sind ausschließlich beim Schwein vorkommende Krankheitserreger. Nach DEIBEL und Mitarb. (36) soll dieser Erreger zum ersten Mal von LANCEFIELD beschrieben worden sein. Sie isolierte Stämme aus der Milchdrüse des Rindes. Nach DEIBEL und Mitarb. (36) weisen die Streptokokken der Gruppe E ß Hämolyse auf und sind CAMP-positiv. Die Diagnose "Streptokokken Gruppe E" beruht nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) auf der Präzipitation mit Gruppe E-Serum in Verbindung mit der ß Hämolyse. Nach DEIBEL und Mitarb. (36) werden Gruppe E Streptokokken fast ausschließlich aus Hals- und Backenabszessen vom Schwein isoliert. Nach seinen Angaben sollen in den USA bis zu 3 % der Schlachtschweine mit derartigen Hals- und Lymphknotenabszessen behaftet sein.

Streptococcus uberis ist einer der klassischen Mastitiserreger des Rindes. Die taxonomische Stellung von Streptococcus uberis ist in der internationalen Literatur noch nicht geklärt. Aufgrund des biochemischen Leistungsspektrums ist Streptococcus uberis einwandfrei zu identifizieren. Nach CULLEN (32) zeigt Streptococcus uberis α oder δ Hämolyse und teilweise Vergrünung, außerdem Aeskulinspaltung. Streptococcus uberis hat kein gemeinsames Gruppenantigen. Nach CULLEN (32) reagieren jedoch ca. 15 bis 20 % der Stämme mit Gruppe E-Serum. Auf Vorschlag von OBIGER und SEELEMANN (133) wird Streptococcus uberis in der Streptokokkenzentrale in Kiel zur serologischen Gruppe E gerechnet, und zwar werden alle mit Gruppe E-Serum reagierenden Stämme als Streptococcus uberis E und die serologisch negativen Stämme als Streptococcus uberis bezeichnet.

Erkrankungen beim Menschen durch Streptococcus uberis sind nicht bekannt. Nach SEELEMANN (163) und CULLEN (32) ist Streptococcus uberis ein häufiger Mastitiserreger bei Rind und Schaf. Nach den Angaben von CULLEN unterscheiden sich durch Streptococcus uberis verursachte Mastitiden weder im klinischen Bild noch durch histopathologische Veränderungen von denen, die durch Streptococcus agalactiae und Streptococcus dysgalactiae hervorgerufen werden.

Gruppe F

Nach HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) ist die Streptokokkengruppe F ein hauptsächlich bei Paradontopathien des Menschen vorkommender Keim, der aufgrund verschiedener kultureller und biochemischer Merkmale in zwei Biotypen unterteilt werden kann:

Biotyp I: auch Streptococcus anginosus I genannt, der in ß hämolysierenden Kolonien mit auffallend kleinen Kokken wächst;

Biotyp II: nicht hämolysierend, größere Kolonien.

Nach Angaben der oben zitierten Autoren werden Gruppe F Streptokokken häufig aus den Wurzelkanälen der Zähne, bei Zahnfleischentzündungen und bei anderen Paradontopathien isoliert. Beim Tier sollen diese Erreger selten vorkommen. In wenigen Fällen konnten Gruppe F Streptokokken aus Schweinetonsillen isoliert werden.

Gruppe G

Nach Aussage von BERGEY (11) stellt die Gruppe G keine einheitliche Gruppe dar. Aufgrund verschiedener biologischer Merkmale werden drei Biotypen unterschieden.

Nach SEELEMANN (163) entsprechen die Fundorte der Gruppe G Streptokokken beim Menschen etwa denen der Gruppe C. Sie werden aus dem Rachenraum, bei Hautinfektionen, aus dem Urogenitale und aus den Faeces isoliert. Nach einer zusammenfassenden Darstellung von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) werden Streptokokken der Gruppe G häufig aus dem Rachen und bei Septikämien des Hundes, gelegentlich im Sperma vom Bullen und in den Tonsillen des Schweines gefunden. Nach BEERWERTH und KÖSTER (9) werden Gruppe G Streptokokken auch häufig als Erreger bei Mastitiden des Rindes festgestellt.

Gruppe H

Die Erreger dieser Gruppe, die durch Präzipitation mit Gruppe H-Serum eindeutig charakterisiert sind, werden nach SEELEMANN (163) fast ausschließlich in der Mundhöhle und im Rachen des Menschen und aus Fällen von Endocarditis lenta nachgewiesen. WEIGT und GRUNERT (192) beschreiben einen Fall von Mastitis beim Rind, der durch Gruppe H Streptokokken verursacht wurde.

Gruppe K

Über diese recht selten vorkommende Gruppe liegen bisher wenig Publikationen vor. Nach Angaben von SEELEMANN (163) sind Erreger dieser Gruppe durch Präzipitation mit homologem Serum eindeutig nachzuweisen. Hauptfundort dieser

Streptokokken sind nach seinen Angaben Mund und Rachenraum des Menschen. In einem einzigen Fall wurden Gruppe K Streptokokken von BECK und KAST (8) im Liquor von Ferkeln nachgewiesen.

Gruppe L

Die Erreger dieser Gruppe können mit dem spezifischen Serum nachgewiesen werden. Über die Pathogenität dieser Streptokokkenart beim Menschen liegen keine Hinweise vor.
Nach OLSEN (134) erstreckt sich die Pathogenität der Gruppe L Streptokokken auf die Mastitis des Rindes, die sich in Form von purulenten Infektionen äußert, weiterhin auf die Septikämie des Schweines sowie auf die Endometritis und die Septikämie des Hundes.

Gruppe M

Nach Angaben von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) sind die Erreger dieser Gruppe, die durch ein eigenes Gruppenantigen gekennzeichnet sind, nicht eindeutig als pathogen zu bezeichnen. Streptokokken dieser Gruppe wurden in einigen Fällen aus dem Blut von Patienten mit subakuter Endocarditis isoliert. Häufiger sind Gruppe M Streptokokken in den Tonsillen des Hundes gefunden worden.

Gruppe N

Die zwei wichtigsten Spezies dieser Gruppe sind Streptococcus lactis und Streptococcus cremoris. Sie werden als Milchsäurestreptokokken bezeichnet, sind ubiquitär und haben in der Lebensmitteltechnologie, insbesondere in der Milchwirtschaft, als Starterkulturen und Säurewecker überragende Bedeutung.
Streptococcus lactis wurde erstmals von LISTER, zit. nach SEELEMANN (163), Streptococcus cremoris zuerst von ORLA-JENSEN (135) beschrieben.
Bei SEELEMANN (163) wird zwar über die Isolierung von Streptococcus lactis in einigen pathologischen Prozessen bei Mensch und Tier berichtet. Die ätiologische Bedeutung von Gruppe N Streptokokken für die gleichzeitig beobachteten Erkrankungen ist jedoch seiner Ansicht nach zweifelhaft.

Gruppe O

Erreger dieser Gruppe, die erstmals im Jahre 1950 von BOISSARD und WORMALD (16) beschrieben wurde, wurden beim Menschen überwiegend aus dem Rachen gesunder Personen, gelegentlich auch aus Fällen von Tonsillitis und Bronchitis isoliert. Nach Angaben oben zitierter Autoren können Gruppe O Streptokokken beim Rind Mastitiden verursachen.

Gruppe P

Diese Gruppe wurde erstmals von MOBERG und THAL (126) im Jahre 1954 beschrieben. Die Untersucher isolierten Stämme dieser Gruppe bei Bronchopneumonie, Pericarditis und Polyarthritis des Schweines sowie aus der entzündeten Leber von Hühnern. WEIGT und GRUNERT (192) konnten Gruppe P Streptokokken bei Fällen von Mastitis des Rindes isolieren. Das Vorkommen von P-Streptokokken beim Menschen ist nicht bekannt.

Gruppe Q

Diese Gruppe wurde erstmals im Jahre 1955 von GUTHOF (73) beschrieben. GUTHOF wie auch NOWLAN und DEIBEL (132) konnten Keime dieser Gruppe aus der Faeces des Menschen, des Hundes, des Schweines und besonders von Küken isolieren, ohne jedoch pathogene Eigenschaften nachzuweisen.

Gruppen R, S und T

Die Beschreibung dieser Streptokokken als selbständige serologische Gruppen wurde von DE MOOR (38) in den Jahren 1957 bis 1959 vorgenommen.
Die Vertreter dieser drei Gruppen wurden von DE MOOR (38) bis jetzt nur aus infektiösem Material von Schweinen isoliert. Die Gruppe R kommt nach seinen Angaben häufiger bei älteren Schweinen vor, während bei Ferkeln die Gruppe S dominiert. Infektionen bei Ferkeln können sporadisch und seuchenhaft auftreten. Die Gruppe T ist selten. Beim Menschen konnten Erreger dieser Gruppen noch nicht festgestellt werden.

Gruppe U

Diese Gruppe wurde erst im Jahre 1966 von THAL beschrieben. Bis jetzt konnten U-Streptokokken nur aus Tonsillen und teilweise bei pathologischen Prozessen beim Schwein isoliert werden (THAL und OBIGER (178)).

Serologisch nicht eingruppierbare Streptokokken

Dieser Gruppe werden folgende Streptokokken-Spezies zugeordnet:
Sc. sanguis, Sc. salivarius, Sc. mitis, Sc. milleri, Sc. mutans, Sc. viridans, Sc. MG, Sc. thermophilus.
Gemeinsames Merkmal dieser Gruppe ist das Fehlen von Gruppenantigenen. Die taxonomische Stellung ist bis heute noch nicht geklärt.
Die folgenden Angaben sind den Ausführungen von SEELEMANN und OBIGER (165, 166) sowie der Streptokokkenstudie von HAHN, HEESCHEN und TOLLE (74) entnommen. Auf Zitierung der Fülle von Untersuchern, die sich mit diesen Streptokokken befaßt haben, wird an dieser Stelle verzichtet.

Sc. sanguis

Dieser Erreger kommt fast ausschließlich beim Menschen vor. Er besitzt durch seine Fähigkeit, Polysaccharide zu synthetisieren, für die Kariogenese besondere Bedeutung. Beim Rind konnte dieser Keim häufig aus Viertelgemelksproben isoliert werden, jedoch wird eine Kontamination durch den Menschen vermutet.

Sc. mutans

Dieser Streptococcus wird aus der Mundhöhle des Menschen isoliert und besitzt eine zentrale Bedeutung bei der Kariogenese. Die kariogene Eigenschaft konnte auch bei Versuchstieren nachgewiesen werden.

Sc. salivarius

Dieser Keim kommt ausschließlich beim Menschen vor. Er wird vornehmlich aus der Mundhöhle (Speichel), aus dem Rachenraum, von Zahnplaques und aus dem Intestinum isoliert.

Sc.viridans

Dieser Erreger kommt hauptsächlich beim Menschen vor. Er wird aus der Mundhöhle und dem Rachenraum isoliert und wurde als Ursache von Endocarditiden, z. B. nach Zahnextraktionenbekannt. Sc. viridans ist auch aus Milch isoliert worden, jedoch wird eine sekundäre Kontamination durch den Menschen vermutet.

Sc. mitis

In der deutschsprachigen Literatur wird Sc. mitis nicht als eigene Art geführt. Amerikanische Autoren beschreiben diesen Keim, den sie aus Speichel und Faeces des Menschen isolieren konnten.

Sc. MG

Die Bezeichnung dieses Keimes geht auf den Patientennamen Mc. Ginnis zurück, aus dessen Lunge der erste Stamm isoliert wurde. Bisher konnte der Erreger aus dem Atmungsapparat Gesunder, aus Fällen primärer atypischer Pneumonie und bei verschiedenen Erkrankungen des Rachenraumes identifiziert werden. Sc. MG wurde auch mehrfach aus der Milch des Rindes isoliert.

Sc. milleri

Stämme dieser Gruppe wurden bei Entzündungen der Zahnwurzel und im Mundbereich gefunden. Vereinzelt werden die Erreger auch in roher und pasteurisierter Milch nachgewiesen.

Sc. thermophilus

Aufgrund seiner Hitzefestigkeit wird Sc. thermophilus hauptsächlich in dauerpasteurisierter Milch, aber auch in Rohmilch, Joghurt und Käse gefunden.

II. Die Streptokokkenmastitis des Rindes

1. Vorkommen und Verbreitung

Streptokokkenmastitiden sind in allen Ländern weit verbreitet. Schon frühzeitig wurden Streptokokken als ursächliche Erreger festgestellt (NOCARD und MOLLEREAU 1884 (130)).

Im Jahre 1909 untersuchte ERNST (56) Viertelgemelksproben von 1.697 Kühen, wobei etwa 20 % der Kühe und 50 % der Euterviertel mit Galtstreptokokken infiziert waren. MUNCH-PETERSON und CHRISTIE (127) berichten über sehr schwankende Befallsziffern, die sich zwischen 10 und 80 % der untersuchten Tiere bewegen. LITTLE und PLASTRIDGE (117) untersuchten 322 Herden im Staate Michigan und 447 Bestände in Connecticut. Sie stellten in 86 % bzw. 90 % aller Herden Streptokokkenmastitiden fest. Durchschnittlich waren 26 % bzw. 35 % der Milchkühe betroffen. Offensichtlich sind die Befallsziffern durch hygienische und therapeutische Maßnahmen erheblich zurückgegangen. Untersuchungen, die in den letzten Jahren von JELINKOWA und HEESCHEN (87) und SHIMZU (169) angestellt wurden, ergaben eine Befallsrate von 0,43 - 4,6 % aller untersuchten Viertelgemelke. 23,1 - 39,5 % aller Streptokokken wurden dabei als Sc. agalactiae erkannt. Nach SEELEMANN (163) soll Sc. agalactiae nach wie vor zu den am häufigsten nachweisbaren Mastitiserregern gehören.

2. Ätiologie und Pathogenese

Nach HEIDRICH und RENK (81) können Mastitiserreger prinzipiell auf drei Wegen in das Milchdrüsengewebe gelangen:

a) Galaktogene Infektion: Die Erreger gelangen durch die Zitzenöffnung in den Strichkanal, in Zitzenzisterne, Drüsenzisterne, Milchgänge und Alveolen;

b) Wundinfektion: Die Erreger gelangen über defekte Stellen der Zitzen und der Euterhaut in das Milchdrüsengewebe;

c) Hämatogene Infektion: Die Erreger gelangen von einem anderen Infektionsherd im Organismus mit dem Blutstrom ins Euter.

Bei Streptokokken wird von SEELEMANN (163) und HEIDRICH und RENK (89) nur eine gelaktogene Infektion diskutiert. Die Entstehung einer Streptokokkenmastitis durch Wundinfektionen von Euter- und Zitzenhaut dürfte nicht auszuschließen sein, wird aber von den verschiedenen Untersuchern nicht erwähnt. Auch der hämatogene Infektionsweg wird nicht erörtert.

Durch Verfütterung von stark streptokokkenhaltiger Milch konnten von SEELEMANN (164) sowie von KLIMMER und HAUPT (100 - 122) keine Euterinfektionen erzeugt werden. STENSTRÖM (175) gelang es weder durch subkutane noch durch intravenöse Injektionen von Galterregern, eine Mastitis auszulösen. KLIMMER und HAUPT (100 - 102) konnten nachweisen, daß durch galtinfizierte Melkerhände Euterentzündungen hervorgerufen wurden, während es SEELEMANN (164) bei ähnlich angelegten Versuchen nicht gelang, den Keim auch nur im Euter anzusiedeln. Jedoch kam es bei den Versuchen von SEELEMANN (164) bei einer Kuh, deren Einstreu wochenlang mit Galtmilch verunreinigt wurde, auf einem Viertel zu einer klinisch manifesten Infektion. Verhältnismäßig leicht ist dagegen eine Mastitis zu verursachen, wenn streptokokkenhaltige Kulturen oder Milch in das Euter infundiert werden. Derartige Übertragungsversuche sind von SEELEMANN (164), KLIMMER und HAUPT (100 - 102) und von ERNST, W. und Mitarbeitern (57) durchgeführt worden. Die Autoren berichten jedoch, daß nicht jede künstliche Infektion zu einer Mastitis geführt hat. Oft waren die Erreger nach einigen Tagen nicht mehr in der Milch nachzuweisen. Sie weisen darauf hin, daß es zum Haften der Infektion meist noch eines praedisponierenden Faktors bedarf.

Nach HEIDRICH und RENK (81) sind folgende Faktoren als mastitisbegünstigend anzusehen:

a) Ungünstige Umweltbedingungen

Unter diesem Gesichtspunkt wird vor allem die zu enge Aufstallung angeführt, die häufig zu Zitzenverletzungen durch Tritte führt. Lange liegende Einstreu bedingt eine Anreicherung euterpathogener Keime.

b) Nachteilige Euter-, Zitzen- und Strichkanalformen

Hier wird darauf hingewiesen, daß sogenannte Pendeleuter einer erhöhten Verletzungsgefahr ausgesetzt sind, daß Zitzen mit teller- oder trichterförmiger Kuppe sowie ein zu weiter und beschädigter Strichkanal einer galektogenen Infektion Vorschub leisten.

c) Schlechtes Melken und Milchstauungen

Unter diesem Aspekt wird vor allem unsachgemäßes Hand- und Maschinenmelken angeführt, das zu Läsionen der äußeren Haut,besonders aber der Zisternenschleimhaut führen kann. Weiterhin führt schlechtes Ausmelken oder Überspringen einer Melkzeit zum Milchstau. Bakterien, die in das Euter gelangt sind, werden bei regelmäßiger Entleerung des Organes mit

ausgeschwemmt und können nach einiger Zeit vollständig verschwinden. Bei Milchstau jedoch haben die Erreger Gelegenheit, sich entlang der Milchgänge über das ganze Organ zu verteilen und sich dort anzusiedeln.

3. Klinischer Verlauf der Streptokokkenmastitis

Nach SEELEMANN (163) und HEIDRICH und RENK (81) verlaufen Streptokokkenmastitiden in der Regel chronisch oder latent. Gelegentlich werden jedoch akute Euterentzündungen festgestellt. Der Zeitpunkt der Infektion ist nach SEELEMANN (163) nur schwierig zu ermitteln, da die klinischen Erscheinungen zu Beginn der Entzündung vielfach kaum wahrnehmbar sind. Er konnte nachweisen, daß Selbstheilung möglich ist, die Mehrzahl der Tiere erkrankt jedoch erkennbar oder bleibt latent infiziert.
PATTISON (140) verfolgte den Krankheitsverlauf bei künstlich infizierten Kühen. Er stellte kurze Zeit nach der Infektion Streptokokkenvermehrung in der Milch, leichte Schwellung des Euters und geringen Temperaturanstieg fest. 12 - 24 Stunden später waren pH, Chloridgehalt und Zellgehalt erhöht, während der Streptokokkengehalt abnahm. Darauf gingen die Anzeichen der Entzündung zurück, was wiederum eine Vermehrung der Streptokokken zur Folge hatte. Im Ablauf von 7 - 10 Tagen wiederholte sich dieser Vorgang. Die Erkrankung nahm einen milden Verlauf an. Nach etwa 45 Tagen p. I. machten sich Verhärtungen im Drüsengewebe bemerkbar.
Bei chronischem Verlauf der Entzündung ist das befallene Euterviertel nach HEIDRICH und RENK (81) nur wenig vergrößert, die Euterlymphknoten sind meist nicht vergrößert und oft sind bei längerem Verlauf der Krankheit verschieden große Bezirke des Drüsengewebes verhärtet.
In den seltenen Fällen von akuter Streptokokkenmastitis sind die befallenen Viertel wie auch die Lymphknoten deutlich stark vergrößert. Die Euterhaut ist gespannt, und das Unterhautbindegewebe ist mit seröser Flüssigkeit durchtränkt.
Beim chronischen Verlauf der Entzündung kann die Milch makroskopisch unverändert sein oder ein molkeartiges Aussehen annehmen und teilweise gelblich-weiße Gerinnsel enthalten. Nach SEELEMANN (163) ist bei allen Streptokokkenmastitiden ein Rückgang der Milchleistung zu verzeichnen. Es kann sogar im ungünstigen Fall ohne Behandlung zum völligen Ergalten der betroffenen Viertel kommen. SEELEMANN weist auch darauf hin, daß

den klinischen Befunden, die durch Palpation des Organes und durch Beurteilung des Sekretes erhoben werden, bei der Streptokokkenmastitis kein allzu großer Wert beizumessen ist. Entscheidend ist nach seiner Meinung allein die Diagnose durch kulturelle und differenzierende Laborverfahren.

4. Pathologische Veränderungen

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen variieren und ähneln denen der Staphylokokkenmastitis. Es wird eine Galaktophoritis et Mastitis catarrhalis chronica et acuta beobachtet, wobei die chronische Form die häufigere ist (HEIDRICH und RENK (81)).

Bei der akuten catarrhalischen Entzündung sind die Euterviertel vergrößert und von derbelastischer Konsistenz. In der Zisterne befindet sich ein mehr oder weniger flockiges Sekret. In den Alveolen sind histologisch Eiweißgerinnsel, Desquamationen der Epithelien und Hyperämie der Septen zu beobachten. Das interalveoläre Gewebe ist ödematös durchtränkt und durch Zellproliferation verbreitert (HEIDRICH und RENK (81)).

Bei der chronisch catarrhalischen Galaktaphoritis und Mastitis werden bindegewebig verhärtete Drüsenbezirke, Verkleinerung der betroffenen Viertel und proliferative Entzündungsprozesse in der Zisterne und den Milchgängen vorgefunden. Das meist nur wenig veränderte Sekret weist einen erhöhten Zell- und Chlorgehalt auf. In den atrophierten, nicht sezernierenden Drüsenendstücken können histologisch kleine, akute Entzündungsherde mit leukozytären Zerfallszentren angetroffen werden (HEIDRICH und RENK (81)).

5. Therapie der Streptokokkenmastitis

Seit Bekanntwerden der Tatsache, daß Streptokokken, insbesondere Sc. agalactiae, in allen Ländern als Mastitiserreger verbreitet sind, wurden auch über die Bekämpfung des Leidens Untersuchungen angestellt. Es können an dieser Stelle nur wenige Autoren angeführt werden. Der Vollständigkeit halber seien einige Verfahren angegeben, die vor Einführung der Antibiotica angewandt wurden, jedoch nach SEELEMANN (163) heute nur mehr historisches Interesse haben.

a) Immunisierung

Über günstige Erfolge durch Impfung von Kühen mit lebenden oder abgetöteten Streptokokkenkulturen berichteten WILD (194), SÜPFLE und HOFMANN (177) sowie STRICKDORN (176). Die Erfolge der Heil- wie auch der Schutzimpfung konnten von SEELEMANN (163) und DIERNHOFER (39) nicht bestätigt werden.

b) Hygienisch prophylaktisches Bekämpfungsverfahren

Als Kardinalpunkte der Hygiene sind nach SEELEMANN (163) zu bezeichnen: Sauberkeit im Stall, gute Euterpflege, sachgemäßes Melken, gründliches Ausmelken, sachgemäßes Trockenstellen, regelmäßige Milchuntersuchungen und scharfe Separierung der streptokokkeninfizierten Tiere von den eutergesunden. In mehrjährigen eigenen Untersuchungen hat SEELEMANN (163) eine Eindämmung der Streptokokkenmastitiden allein durch hygienische Maßnahmen erreicht. Er wie auch HEIDRICH und RENK (81) weisen jedoch darauf hin, daß die alleinige Therapie mit den heute gebräuchlichen Antibiotica ohne hygienische Maßnahmen sicher zu unbefriedigenden Therapieerfolgen führen müsse.

c) Ausmelktherapie

Der Schweizer Tierarzt SCHNYDER, zit. nach HEIDRICH und RENK (81) hat auf den günstigen Einfluß durch häufiges Ausmelken über mehrere Tage bei Streptokokkenmastitiden hingewiesen. SEELEMANN (163) und DIERNHOFER (39) konnten allein durch regelmäßiges Ausmelken in kurzen Abständen keine Heilungserfolge erzielen. Nach SEELEMANN (163) kommt dem Ausmelkverfahren für die Behandlung der Streptokokkenmastitis keine wesentliche Bedeutung zu.

d) Direkte Behandlung - Chemotherapie

Seit von NOCARD und MOLLEREAU (130) Streptokokken als Ursache von Euterentzündungen erkannt wurden, ist es auch versucht worden, durch Infusion verschiedener keimtötender Mittel in die befallenen Drüsenviertel eine Abtötung der Erreger zu erreichen. Nach den Angaben von SEELEMANN (163) wurden zunächst einfache Konservierungs- und Desinfektionsmittel, später Lösungen bestimmter Akridinfarbstoffe sowie Sulfonamide angewandt. Über zufriedenstellende Erfolge bei Infusionen verschiedener Akridinfarbstofflösungen, insbesondere Uberasan, Rivanol, Entozon und Trypaflavin, berichteten GÖTZE (71),

SEELEMANN (163) und STECK (173). Alle Autoren wiesen jedoch auf eine starke Reizwirkung der Medikamente hin.
Recht gute Erfolge bei Streptokokkenmastitiden konnten BERTRAM (14) wie auch BINZ und RÄTH (15) mit dem Präparat Selectan aufweisen, einer chemischen Verbindung aus der Pyridinreihe.
Große Hoffnung wurde wegen der geringen Reizwirkung in die Sulfonamide gesetzt, die aber nach Feldversuchen von RUBE (153), FRITSCHI (65) und KÄSTLI (92) enttäuscht wurde. Andere Untersucher, u. a. EDUARDS, HUGHES und TAYLOR (51) und MACLAY und SLAVIN (118) berichteten über gute Erfolge der Sulfonamidtherapie bei Streptokokkenmastitiden. HEIDRICH und RENK (81) wiesen darauf hin, daß die therapeutischen Mißerfolge auf die Art der Applikation verschiedener Untersucher zurückzuführen war, die das Sulfonamid intravenös oder subcutan und nicht intrazisternal injizierten.

Im Jahre 1944 wurde erstmalig das Penicillin mit besonders gutem Erfolg bei der Galtbekämpfung, intrazisternal appliziert von KAKAVAS (94), eingesetzt. Seither erschienen eine kaum übersehbare Zahl von Veröffentlichungen, die über die Behandlung von Mastitiden mit Penicillin und anderen inzwischen entdeckten Antibioticis berichten. Nach HEIDRICH und RENK (81) haben bis heute folgende antibiotischen Stoffe in der Mastitistherapie Bedeutung erlangt:
Bakterizid wirksame Substanzen - Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Polymyxin und Neomycin;
bakteriostatisch wirksame Substanzen - Chloramphenicol, Aureomycin, Terramycin und Tetracyclin.
Im Vordergrund der Mastitistherapie, insbesondere der Streptokokkenentzündungen steht nach Meinung obiger Autoren wie auch nach SEELEMANN (163) nach wie vor das Penicillin.
In neuerer Zeit haben die Depot-Antibiotica eine gewisse Bedeutung in der Mastitistherapie erlangt. Hier sind besonders das Procain- und das Benzathin-Penicillin zu erwähnen (WALTER UND HEILMEYER (190)). Der Vorteil dieser Substanzen liegt in der protrahierten Wirkung, wodurch sich oft eine Nachbehandlung erübrigt. Unerwünscht ist jedoch die damit verlängerte Ausscheidungsdauer des Antibioticums mit der Milch, die dadurch länger molkereiuntauglich wird und somit einen wirtschaftlichen Verlust darstellt.

Die Erkenntnis, daß ein Teil der Staphylokokken ein Enzym bildet - die Penicillinase -, welches in der Lage ist, das Penicillin zu spalten und zu inaktivieren, veranlaßte verschiedene Untersucher, halbsynthetische Penicillin, die penicillinasestabil sind, in die Mastitistherapie einzubeziehen (FRASER (63), BRANDER (21) und PEARSON und Mitarbeiter (141)). Letztere berichteten über sehr gute Heilungserfolge auch bei Streptokokkenmastitiden.

Die Tatsache, daß zwar eine Reihe wirksamer Substanzen zur Therapie von Mastitiden zur Verfügung steht, die aber bei intrazisternaler Verabreichung nicht an alle Erreger im Euter herankommen, was durch den anatomischen Bau der Milchdrüse, durch entzündliche Vorgänge im Euter und durch das Gewebs-Invasionsvermögen vieler Erreger bedingt ist (SEELEMANN (163) und HEIDRICH und RENK (81)), veranlaßte verschiedene Forscher, Euterentzündungen durch parenterale Antibioticainjektionen zu heilen. Die Literaturangaben über Heilungserfolge sind unterschiedlich (KIDSON (98), BRYAN und Mitarb. (24), HEIDRICH und Mitarb. (80), SADEK (154) und ADAM (1)). Nach eingehenden Untersuchungen von WAGENSEIL (188) lassen sich durch parenterale Injektion hoher Dosen von Na-Penicillin G und besonders von Benzyl-Penicillin-diäthylamino-äthylester-hydrojodid durchaus Konzentrationen in der Milch nachweisen, die gegenüber Streptokokken und Staphylokokken therapeutisch wirksam sind. Nach seiner Ansicht dürfte jedoch der Anwendungsbereich einer parenteralen Behandlung auf akute Mastitiden beschränkt sein, da hierbei eine gewisse Lockerung der Blut - Euter - Schranke eine höhere Antibiotikakonzentration im Euter erwarten läßt.

Zum Schluß soll noch betont werden, daß nach übereinstimmenden Meinungen die Streptokokkenmastitis nie das Problem eines Einzeltieres darstellt, sondern immer ein Herdenproblem ist. Allein mit medikamentellen Maßnahmen ist nur selten eine Tilgung der Mastitiden zu erreichen. Es müssen eine Reihe von hygienischen Maßnahmen ergriffen werden, die in Kombination mit der Chemotherapie dann Erfolg versprechen.

III. Die Antibiotica

1. Allgemeines über Antibiotica

Antibiotica sind chemische Substanzen, die ursprünglich in der belebten Natur als Produkte von Pilzen, Bakterien und Pflanzen aufgefunden wurden und die eine zerstörende oder wachstums- bzw. die Vermehrung hemmende Wirkung auf Mikroorganismen ausüben (WALTER und HEILMEYER (190)).

Nach der Art des Angriffspunktes am Bakterium werden nach WALTER und HEILMEYER (190) drei Typen von Antibiotica unterschieden:

a) Substanzen, welche die Biosynthese der Zellwand hemmen.
Da die Zellwand nur bei Vermehrung von Bakterienzellen aufgebaut wird, können diese Antibiotica nur in der Vermehrungsphase wirksam werden. Dieser Art wirksame Substanzen sind Penicillin, Bacitracin, Novobiocin und Vancomycin.

b) Antibiotica, welche durch Schädigung der Zytoplasmamembran die Bakterienzelle auch im Ruhestadium direkt zu schädigen vermögen. Diese Wirkung findet man bei Polymyxin B, Colistin, Tyrocidin und Streptomycin.

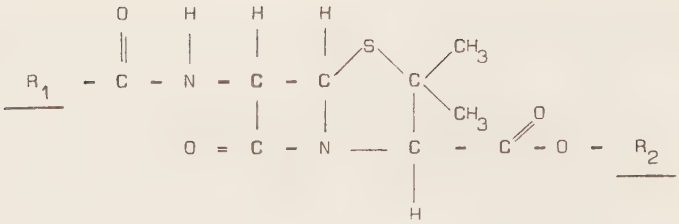
c) Stoffe, die durch Blockierung von Stoffwechselreaktionen auf die in Ruhe befindlichen, besonders jedoch in der Vermehrungsphase befindlichen Bakterienzelle schädigend wirken können. Eine solche Wirkung werden dem Chloramphenicol, dem Tetracyclin, dem Erythromycin und auch dem Streptomycin zugeschrieben.

Trotz entscheidender Arbeiten von ETTLINGER (58), DAVIS und MC. DERMOTT (34) und GALE (68) ist bis heute der genaue Wirkungsmechanismus bei keinem Antibioticum bekannt.

2. Die Penicilline

a) Einteilung

Ursprünglich wurde Penicillin rein biosynthetisch aus Penicillium notatum gewonnen. Später wurden natürliche und künstliche Mutanten von Penicillium chrysogenum verwendet. Alle Penicilline haben ein gemeinsames Grundgerüst: Die 6-Amino-penicillan-Säure, auch kurz 6 APS genannt.



Strukturformel der 6-Amino-penicillansäure mit den freien Valenzen R_1 und R_2.

Diese Substanz kann nicht auf synthetischem Wege, sondern nur durch biologische Verfahren gewonnen werden. Die 6-APS ist antibiotisch nur schwach wirksam. Erst durch Substituierung der beiden Reste R_1 und R_2 am Molekül der 6-APS werden die verschiedenen Eigenschaften der Penicilline erlangt.

Je nach Substitution des chemischen Restes R_1 werden zwei Arten von Penicillin unterschieden.

aa) Die biosynthetischen Penicilline

Bei natürlichem Wachstum von Penicillium chrysogenum lagert sich in R_1-Stellung ein Benzolring an, wobei das Benzyl-Penicillin entsteht, welches unter der Bezeichnung Penicillin G im Handel ist. Durch gelenkte Biosynthese, d. h. durch Veränderung der Nährsubstanz gelingt es, statt des Benzolringes eine Phenoxymethyl-Gruppe anzulagern. Die daraus gewonnene Substanz ist als Penicillin V im Handel.

bb) Die halbsynthetischen Penicilline

Durch chemische Maßnahmen ist es gelungen, die Benzyl-Gruppe der biologisch gewonnenen 6-APS abzuspalten und durch andere organische Reste zu ersetzen. Durch dieses Verfahren sind eine Reihe von halbsynthetischen Penicillinen entdeckt worden, die zum Teil wirksamer sind und ein größeres Wirkungsspektrum aufweisen als die originären "klassischen Penicilline G und V" (WALTER und HEILMEYER (190)). Folgende halbsynthetischen Penicilline haben in der humanen und z. T. auch in der Veterinärpraxis Bedeutung erlangt:

Pheneticillin,
Propicillin,
Isoxazolyl-Penicilline,
darunter Oxacillin, Cloxacillin und Dicloxacillin,
Methicillin,
Ampicillin.

Penicillin V, Pheneticillin, Propicillin, Ampicillin und die Isoxazolyl-Penicilline zeichnen sich gegenüber dem Penicillin G durch ihre Säurestabilität aus und finden in der Humanmedizin als Oral-Penicilline Verwendung. Die Isoxazolyl-Penicilline sowie das Methicillin und das Propicillin sind gegen das von einem Teil der Staphylococcus aureus-Stämme gebildete Ferment Penicillinase unempfindlich. Die Penicillinase-stabilen Penicilline, insbesondere das Cloxacillin, werden seit kurzer Zeit auch zur Mastitisbehandlung in der Veterinärmedizin angewandt (FRASER (63)).

Der Säurerest R_2 der 6-APS (s. Formel) reagiert mit verschiedenen Alkalimetall- und anderen Alkylresten unter Salzbildung. Die Art des Substituenten in R_2 bestimmt die Löslichkeit der Penicilline. Die Natrium- und Kaliumsalze der 6-APS sind leicht löslich. Durch sie kann in kurzer Zeit ein hoher, jedoch nur kurz andauernder, Penicillinspiegel erreicht werden.

Die Procain-, Benzathin- und Clemizol-Verbindung mit den verschiedenen Penicillinen sind schwer löslich und entfalten ihre Wirksamkeit nur langsam. Die erreichbaren Serumkonzentrationen liegen zwar unter denen der Natrium- und Kaliumsalze, jedoch ist bei einmaliger Dosierung über längere Zeit ein gleichbleibender Antibioticumspiegel aufrechtzuerhalten.

Diese schwer löslichen Verbindungen haben wegen ihrer protrahierten Wirkung als "Depot-Penicilline" seit längerer Zeit human- und veterinärmedizinische Bedeutung (WALTER und HEILMEYER (190), BRUNNER und MACHEK (23)).

b) Wirkungsspektrum

Als penicillin-empfindlich gelten grampositive und -negative Kokken, insbesondere Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken und die

meisten Clostridien. Viele gramnegative Mikroorganismen, die meisten Pilze, die Protozoen und Viren sind resistent (WALTER und HEILMEYER (190)).

c) Toxizität

Die Penicilline weisen eine sehr geringe toxische Wirkung auf. Nach WALTER und HEILMEYER (190) wird die Toxizität durch den Kationenanteil bestimmt. Natriumpenicillin G soll am wenigsten, Kaliumpenicillin G am stärksten toxisch sein. In der Veterinärmedizin wird der toxischen Wirkung des Penicillins so gut wie keine Bedeutung beigemessen. Nach STEINMETZER (174) ruft eine 1.000fache Überdosierung keine unerwünschten Vergiftungserscheinungen hervor.

d) Anwendung und Dosierung der Penicilline bei der Streptokokkenmastitis des Rindes

Im Gegensatz zu den durch Staphylokokken hervorgerufenen Mastitiden, bei denen nach Aussage von WILSON und DAVIDSON (196) vermehrt penicillinresistente Erreger gefunden werden, fallen die Streptokokken in den Bereich des Wirkungsspektrums aller Penicilline.
Die Fähigkeit vieler Staphylokokkenstämme, ein Ferment, die Penicillinase, zu bilden, welches durch Sprengung des β-Laktanringes der 6-APS die biosynthetischen Penicilline zu inaktivieren vermag, führte auch bei der Mastitistherapie zum Einsatz der halbsynthetischen Penicilline, insbesondere des Cloxacillins (BRANDER (21)).
Bei der Bekämpfung der Streptokokkenmastitiden dürfte jedoch der Einsatz der halbsynthetischen Penicilline keinen wesentlichen Vorteil gegenüber den herkömmlichen biosynthetischen bieten.
Die Frage der optimalen Dosierung kann nur beantwortet werden, wenn die kleinste wirksame Dosis des entsprechenden Chemotherapeutikums bekannt ist. Die Literaturangaben über die minimale Hemmkonzentration (auch kurz MHK) genannt) bei Penicillin variieren sehr stark und bewegen sich bei den einzelnen Autoren zwischen 0,02 - 5,0 IE/ml. (PACKER (137), JONES (90), ZWEIG (199), HUGHES und Mitarbeiter (86), SEELEMANN und Mitarbeiter (166), SCHALM und CASSELBERRY (157), NAUMANN (128) und KORTUM (104)). SEELEMANN und Mitarbeiter (166) sowie SCHALM und CASSELBERRY (157) fordern jedoch eine höhere Konzentration in der Milch als vergleichsweise in Nährbouillon, da sie eine

teilweise Inaktivierung des Penicillins durch Milcheiweißkörper vermuten. SHADIDI und MARSHALL (168) stellten Reihenverdünnungsuntersuchungen in verschiedenen Medien an. Ein Staphylococcus aureus-Stamm, der in Nährbouillon bereits bei 1 IE/ml kein Wachstum zeigte, benötigte bei Verwendung von Vollmilch 4 - 5 IE/ml und in Mastitismilch 5 - 10 IE Penicillin G zur Wachstumshemmung. MARSHALL und Mitarb. (120) konnten nachweisen, daß es bei akuten Euterentzündungen zum Übertritt von Blutserum in die Milch kommen kann. SHADIDI und MARSHALL (168) verzeichneten bei Zusatz von 2 % Blutserum zu Vollmilch einen Anstieg der MHK von 1,25 auf 10 IE/ml Penicillin G.

Entsprechend den verschiedenen Feststellungen über die Hemmkonzentration sind auch die Vorschläge über Dosierungen recht verschieden. Allgemein wird jedoch eine hohe Dosierung empfohlen. Die Therapievorschläge bewegen sich zwischen 25.000 (BOLTON und Mitarb. (17)) über 100.000 (HUGHES und Mitarb. (86)) bis 300.000 und 500.000 IE je Behandlung (HEIDRICH und RENK (81)). Unterschiedlich sind auch die Ansichten über die Häufigkeit der Behandlungen und die dazwischenliegenden Intervalle. SCHALM und CASSELBERRY (157) empfehlen die Applikation von 100.000 IE, verteilt auf 24 Stunden. SEELEMANN (163) hatte zufriedenstellende Heilerfolge bei Applikation von je 25.000 IE an drei aufeinanderfolgenden Tagen. HEIDRICH und RENK (81) vertreten jedoch die Ansicht, daß die einmalige Infusion von 300.000 bis 500.000 IE je erkranktes Euterviertel einer dreimaligen Verabfolgung kleinerer Dosen ebenbürtig ist. Die kleinste wirksame Dosis für Cloxacillin wurde von JONES und Mitarb. (91) bestimmt. Alle untersuchten Streptokokken wurden in vitro bei Konzentrationen von 1,25 mcg/ml und darunter in ihrem Wachstum gehemmt. Bei Staphylokokken erstreckt sich der Hemmbereich auf 0,07 - 5,0 mcg/ml, wobei jedoch 90 % aller Stämme bereits bei 0,6 mcg/ml und darunter kein Wachstum mehr zeigten. Cloxacillinpräparate sind als Natrium- und Benzathinsalze unter dem Namen "Orbenin" bzw. "Orbenin Dry Cow" zur Behandlung von Mastitiden im Handel. Die Dosierung liegt bei 200 bis 500 mg je Euterviertel.
WILSON und DAVIDSON (196) konnten durch Behandlung mit 375 mg Cloxacillin ihre Therapieerfolge bei Staphylokokken- und Streptokokkenmastitiden erheblich steigern. PEARSON und WRIGHT (141) konnten in einem vergleichenden Behandlungsversuch im Trockenstadium durch Infusion von 200 mg Cloxacillin-Natrium bzw. 300 mg Procain-Penicillin G bei Staphylokokkeninfektionen 60 % der erkrankten Viertel gegenüber 38 % der Vergleichsgruppe heilen. Bei den

mit Streptokokken infizierten Vierteln waren die Erfolgsunterschiede nicht so deutlich; bei 38 infizierten Vierteln wurden durch Behandlung in der Trockenphase mit 300 mg Procain-Penicillin G 35 geheilt. In einer anderen Gruppe konnten mit dem gleichen Medikament alle 16 erkrankten Viertel geheilt werden. Demgegenüber steht eine dritte Versuchsgruppe, die mit 500 mg Benzathin-Cloxacillin im Trockenstadium behandelt wurde. Bei den 14 behandelten Vierteln war ebenfalls ein Heilungserfolg von 100 % zu verzeichnen. Bei in vitro Untersuchungen von 1.000 euterpathogenen koagulasepositiven Staphylokokkenstämmen konnte DITTUS (43) keinen resistenten Erreger finden. Das in dieser Arbeit auf Wirksamkeit bei euterpathogenen Streptokokken geprüfte Oxacillin ist ebenso wie das Cloxacillin ein halbsynthetisches Penicillin aus der Reihe der penicillinasestabilen Isoxazolyl-Penicilline. Die Wirkungsintensität ist nach WALTER und HEILMEYER (190) gegenüber Staphylokokken etwas geringer, bei Streptokokken etwa gleich dem Cloxacillin. Handelspräparate für die Veterinärmedizin, insbesondere die Mastitistherapie, sind bisher noch nicht im Handel.

e) Standardisierung der Penicilline

Da die verschiedenen Penicilline nicht in Reinsubstanz vorliegen, wird deren Aktivität in internationalen Einheiten -abgekürzt: IE- angegeben, die als eine bestimmte wirksame Hemmkonzentration gegenüber einem definierten Testkeim festgelegt ist.

Für klinische Dosierungsangaben wird 1 IE Penicillin als äquivalent zu 0,6 mcg reinem Penicillin G-Natrium angenommen. Bei den neuen halbsynthetischen Penicillinen werden die Einheiten nach Gewicht in Gamma oder mcg (internationale Bezeichnung für "microgram") angegeben.

Die Rückrechnung der Gewichtsangaben in internationale Einheiten beruht nicht auf der biologischen Aktivität der Substanzen, sondern auf der Molar-Äquivalenz mit Benzylpenicillin-Natrium (WALTER und HEILMEYER (190)).

3. Streptomycin

a) Allgemeines

Im Rahmen einer systematischen Suche nach Antibioticis, die auch bei gramnegativen Keimen wirksam waren, wurde im Jahre 1944 von WAKSMAN und Mitarb., zit. nach WALTER und HEILMEYER (190), das Streptomycin aus Kulturfiltraten von Streptomyces griseus isoliert (BRUNNER und MACHEK (23)). Praktische Bedeutung haben das Streptomycin und das Dihydrostreptomycin erlangt, die als Sulfate oder Pantothenate erhältlich sind und gute Wasserlöslichkeit aufweisen.

b) Wirkungsspektrum

Streptomycin und Dihydrostreptomycin sind in ihrem Wirkungsbereich identisch. Er erstreckt sich auf gramnegative, weniger auf grampositive, Bakterien und Kokken und insbesondere auf Mykobakterien. Bei der Bekämpfung der Tuberkulose des Menschen ist Streptomycin bisher von keinem anderen Antibioticum übertroffen worden. Anaerobier, Pilze, Protozoen, Rikettsien und Viren sind unempfindlich gegenüber Streptomycin (WALTER und HEILMEYER (190)).

c) Toxizität und Höchstdosierung

In Relation mit der Höhe der Serumkonzentration und mit der Therapiedauer sind beim Menschen als Folge der Streptomycinbehandlung selektiv neurotoxische Wirkungen auf den VIII. Hirnnerven beobachtet worden. Dabei steht bei Anwendung von Streptomycin besonders die Schädigung des Vestibularissystems mit Gleichgewichtsstörungen im Vordergrund, während Dihydrostreptomycin zum Teil irreversible Störungen der Gehörschnecke bewirken kann (BRUNNER und MACHEK (23)). Aus den genannten Gründen ist der Indikationsbereich einer reinen Streptomycintherapie, und das ist im wesentlichen die Tuberkulosebekämpfung, in der Humanmedizin stark eingeengt. Nach Angaben von WALTER und HEILMEYER (190) sollte die Dosierung so gewählt werden, dass Konzentrationen von 50 - 60 mcg/ml Serum nicht überschritten werden.

In der Tiermedizin sind ähnliche Schadwirkungen wie beim Menschen nicht festgestellt worden. GRATZL und SZUMLAKOWSKI (72) injizierten beim Rind 33 - 50 %ige Streptomycinlösungen in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht. Bei gemessenen Serumwerten von 80 - 160 mcg

und sogar 320 mcg/ml Serum konnten keine Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet werden.

d) Standardisierung

Die Angaben über die Wirkstoffmenge können in internationalen Einheiten (IE) oder in Gewichtseinheiten (mcg oder Gamma) angegeben sein. Eine IE entspricht 1,282 mcg, ein Milligramm einer Standardsubstanz enthält 780 IE. Bei Kombinationspräparaten wird zuweilen der Ausdruck "Antibiotische Einheit" verwendet. Dieser besagt, daß die Zahl der IE Penicillin mit der Gewichtsmenge Streptomycin in mcg addiert wurde.

e) Anwendung und Dosierung von Streptomycin in der Mastitistherapie

Streptomycin oder Dihydrostreptomycin werden zur Mastitisbehandlung allein oder kombiniert mit Penicillinen oder Sulfonamiden in 30 - 50 %iger wässriger oder öliger Suspension intrazisternal appliziert. Bei in vitro Hemmkonzentrationen sind Erreger nach WALTER und HEILMEYER (190) bei 0,5 - 5,0 mcg/ml Streptomycin als hochempfindlich, bei 5 - 10 mcg/ml als mäßig empfindlich und bei über 10 mcg/ml als resistent zu bezeichnen.

PAINE, FITE und MAXWELL (138) bestimmten die minimale wirksame Dosis im Blutserum mit 20 mcg/ml Serum. Handelsübliche Mastitispräparate enthalten 0,25 - 1 g Streptomycin oder Dihydrostreptomycin. SCHALM und WOODS (158) empfehlen eine Behandlung in dieser Dosierung je Tag und Viertel über 4 Tage. Schwierigkeiten bei der Streptomycintherapie bildet die Resistenzsteigerung, die nach WALTER und HEILMEYER (190) bei schnell wachsenden Keimen schon in kurzer Zeit, bei langsam wachsenden Erregern, z. B. Tuberkulose, erst bei längerer Therapiedauer zu beobachten ist. Das Problem der Resistenz sowie vielfach die Unkenntnis des genauen Erregers bei Mastitiden dürfte der Grund dafür sein, daß Streptomycin selten allein, sondern meist als Kombinationspräparat mit Penicillin in der Praxis angewendet wird.

4. Chloramphenicol

a) Allgemeines

Dieses Antibioticum wurde erstmals aus Kulturfiltraten von "Strepto-

myces venezuelae" von BURKHOLDER, vergl. EHRLICH und Mitarb. (45), isoliert. Wegen des recht einfachen chemischen Aufbaues dieser Substanz wird sie seit etwa 1950 durchweg synthetisch hergestellt. Chloramphenicol-Präparate sind unter dem Namen Chloromycetin (Parke und Davis), Leukomycin (Bayer) und Paraxin (Boehringer) im Handel.

b) Wirkungsspektrum

Nach WALTER und HEILMEYER (190) ist Chloramphenicol gegen gram-negative Bakterien, grampositive und -negative Kokken, gegen Aktinomyceten, gegen Spirochäten und Liptospiren und gegen Rikettsien wirksam. Unempfindlich sind Pseudomonas aeruginosa, Protozoen, Pilze, Viren und Mycobakterien.

c) Toxizität

In den gebräuchlichen Dosierungen wirkt Chloromycetin nicht toxisch. In der Humanmedizin wird jedoch über einige negative Nebenwirkungen, die in Relation zur Dosis, zur Therapiedauer und zur Applikationsform sehr verschieden sein können, berichtet. Insbesondere ist des öfteren über eine Schädigung des haematopoetischen Systems berichtet worden, die zu verschiedenen Formen der Anaemie führen kann; (WALTER und HEILMEYER (190)). Ähnliche Berichte sind in dem tiermedizinischen Schrifttum nicht zu finden.

d) Standardisierung

Die Angaben für Dosierung und Aktivität erfolgen auf Gewichtsbasis in Gramm, Milligramm oder Gamma (bzw. mcg).

e) Anwendung und Dosierung von Chloramphenicol bei Mastitiden des Rindes

Nach WALTER und HEILMEYER (190) gelten Erreger, die in vitro in ihrem Wachstum bei 0,5 - 5 mcg/ml gehemmt werden, als gut empfindlich, bei 5 - 15 mcg/ml als mäßig empfindlich und bei über 15 - 200 mcg/ml als resistent.

FAUSTINI (61) bestimmte die Blutserumwerte beim Rind nach intravenöser Injektion von 50 mg Chloramphenicol je kg Körpergewicht. Nach einer Stunde betrug der durchschnittliche Wert 108 mcg/ml Serum, nach 4 Stunden 66 mcg, nach 12 Stunden 23 mcg. Nach 24 Stunden konnte kein Chloramphenicol mehr nachgewiesen werden. BRUNNER und MACHEK (23) empfehlen bei intrazisternaler Applikation mindestens 400 mg/Viertel. SCHIESSLER, zit. nach BRUNNER und MACHEK (23), konnte durch

Infusion von 0,2 g Chloramphenicol in 10 g Olivenöl in Fällen von Galtmastitiden und bei Euterentzündungen mit gramnegativen Erregern gute Heilerfolge verzeichnen. Als therapieresistent erwiesen sich Entzündungen, bei denen Corynebacterium pyogenes als Erreger festgestellt wurde. KETTNER und BRAUNSTEINER (96) konnten durch Infusion von 1 g Chloramphenicol-Monosuccinat-Natrium je Viertel 18 Fälle von Galtmastitiden durch einmalige und 3 Fälle durch zweimalige Behandlung völlig ausheilen. 3 Euterentzündungen mit Enterokokken wurden ebenfalls durch einmalige Behandlung ausgeheilt. Bei Mikrokokkenmastitiden lag die Erfolgsrate bei einmaliger lokaler Behandlung bei 49,4 %, und 10,9 % der Entzündungen konnten bei ein- bis viermaliger Nachbehandlung zur Ausheilung gebracht werden. Es werden 17 Fälle von Colimastitis beschrieben, wovon 8 bei einmaliger, 2 bei zweimaliger Lokalbehandlung und 7 mit schweren septischen Erscheinungen durch zusätzliche parenterale Applikation von 4.500 mg Chloramphenicol geheilt werden konnten.

5. Tetracyclin

a) Allgemeines

Die erste antibiotisch wirksame Substanz aus der Reihe der Tetracycline war das Aureomycin und wurde im Jahre 1947 von DUGGAR, zit. nach WALTER und HEILMEYER (190), aus Kulturen von Streptomyces aureofaciens isoliert. In der Folgezeit wurde die chemische Struktur dieser Substanz aufgeklärt. Das Grundgerüst aller Tetracycline ist das Naphtacen-Ringsystem. Ausgehend von dem chemischen Grundgerüst sind bis heute das Tetracyclin, Oxytetracyclin und das Chlortetracyclin entwickelt worden. Die Herstellung erfolgt entweder durch rein biologische Verfahren oder auf halbsynthetischem Wege (BRUNNER und MACHEK (23), WALTER und HEILMEYER (190)).

b) Wirkungsspektrum

Nach WALTER und HEILMEYER (190) sind Tetracycline wirksam gegen grampositive Kokken, Bakterien, Anaerobier, Sporenbazillen und Aktinomyceten sowie gegen gramnegative Kokken und die meisten Bazillen; außerdem gegen Spirochäten, Leptospiren und Rikettsien. Als unempfindlich gelten Protozoen, Viren und Pilze sowie meistens Proteus vulgaris und Pseudomonas aeruginosa.

c) Nebenerscheinungen und Toxizität

In der Humanmedizin wird nur vereinzelt über unerwünschte Nebenerscheinungen bei Tetracyclintherapie berichtet. Bei oraler Applikation treten gelegentlich intestinale Störungen auf. Bei hochdosierter intravenöser Gabe von Tetracyclin über längere Zeit werden gelegentlich Leber- und Nierenschäden beobachtet. Auch bei Tieren, insbesondere bei Pferd und Hund, werden Unverträglichkeitserscheinungen beschrieben. Bei intravenöser Überdosierung von Tetracyclin beim Hund kann der Tod eintreten. Bei intramuskulärer Verabreichung wirken Tetracycline bei den einzelnen Tierarten unterschiedlich gewebsreizend (BRUNNER und MACHEK (23)). WALSER (189) beobachtete nach Infusion von wässriger Aureomycinlösung in das Euter eine starke Veränderung des Sekretes, die mit Schwellung der Milchdrüse einherging. Bei Verwendung von Emulsionen, Salben und Suspensionen in Verbindung mit Aureomycin waren die Reizerscheinungen nicht so stark, jedoch gegenüber Penicillin-G-Präparaten deutlich erhöht.

d) Standardisierung

Die Angaben der antibiotisch wirksamen Substanz erfolgt auf Gewichtsbasis. Die internationalen Einheiten stellen Gewichtseinheiten dar. 1,0 mcg Chlor-tetracyclin-hydrochlorid entsprechen 1.000 IE der Standardsubstanz.

e) Anwendung und Dosierung der Tetracycline in der Mastitistherapie

Die Angaben der einzelnen Autoren über die Dosierung bei lokaler Applikation im Euter bewegen sich zwischen 200 mg und 500 mg je Viertel. Die erzielten Heilungserfolge können bei wenigen Gegenstimmen als gut bezeichnet werden. Durch einmalige Infusion von 200 mg Chlortetracyclin konnten KÄSTLI und BAUMGARTNER (93) 14 von 21 und bei zweimaliger Anwendung 2 weitere Tiere mit Galtmastitiden heilen. TÜNSMEYER (185) konnte durch Tetracyclinbehandlung 80 % Heilerfolge bei Streptokokkenmastitiden verzeichnen. In einem vergleichenden Therapieversuch stellten SEELEMANN und RACKOW , zit. nach SEELEMANN (163), jedoch fest, daß mit Penicillinpräparaten ein besserer Heilerfolg bei Kokkeninfektionen des Euters zu erzielen ist als mit Chlortetracyclin.

6. Erythromycin

a) Allgemeines

Dieses Antibioticum wurde im Jahre 1952 von MC. GUIRE, zit. nach WALTER und HEILMEYER (190), erstmals aus Streptomyces erythreus isoliert. Chemisch gesehen gehört es zu den Makrolid-Antibioticis mit der Summenformel $C_{37}\ H_{67}\ O_{13}\ N$. Erythromycin ist als freie Base, als Erythromycin-Estolat, -Stearat, -Glucoheptonat und als -Laktobionat dargestellt worden.

b) Wirkungsspektrum

Nach WALTER und HEILMEYER (190) ist Erythromycin gegen alle grampositiven Kokken und Bakterien, weniger bei gramnegativen Keimen, Spirochäten und einigen Protozoen bakteriostatisch wirksam. Als resistent sind fast alle gramnegativen Bakterien, Viren und Pilze anzusehen.

c) Nebenerscheinungen

In der Humanmedizin wird allgemein über gute Verträglichkeit dieses Medikamentes berichtet. Bei längerdauernder Therapie sind hepatotoxische Schäden sowie eine rasche Resistenzsteigerung, besonders bei Staphylokokkeninfektionen, zu befürchten.

d) Standardisierung

Die Dosierungsangaben erfolgen auf Gewichtsbasis. Standardpräparate für die Mastitistherapie enthalten 950 IE/mg Erythromycin. Eine IE entspricht 1,053 mcg.

e) Anwendung von Erythromycin in der Mastitistherapie

In der Veterinärmedizin wird Erythromycin nur selten verwandt. Erreger, deren Hemmkonzentration in vitro zwischen 0,1 - 1,0 mcg liegt, gelten als gut empfindlich, zwischen 1,0 und 5,0 mcg als mäßig empfindlich und über 5 mcg als resistent (WALTER und HEILMEYER (190)). Über Heilerfolge mit Erythromycin bei Streptokokkenmastitiden sind in der Literatur keine Hinweise zu finden.

7. Lincomycin

a) Allgemeines

Dieses Antibioticum wurde erstmals im Jahre 1962 von MASON und Mitarbeitern, zit. nach WALTER und HEILMEYER (190), beschrieben. Es

wurde aus Kulturen von Streptomyces lincolnensis von der Firma Upjohn Company isoliert und hat chemisch keine Verwandtschaft mit allen bisher handelsüblichen Antibioticis.

b) Wirkungsspektrum

Nach übereinstimmende Angaben von WALTER und HEILMEYER (190) und LINZEMEIER und Mitarb. (116) ist Lincomycin ähnlich wie das Erythromycin vorwiegend gegen grampositive Keimarten wirksam. Als resistent gelten E.coli, Proteus-Bakterien, Ps.aeruginosa, Salmonellen, Pilze, Viren sowie besonders Enterokokken und Neisseria-Arten.

c) Besonderheiten des Lincomycins

Beachtenswert ist die außerordentlich gute Verträglichkeit dieses Medikamentes. Bei intravenöser Behandlung von Patienten mit hohen und höchsten Dosen - bis 21 g/Tag - konnten von VACEK und HEJZLAR (186) keine unerwünschten Nebenerscheinungen beobachtet werden. Ein anderer Vorteil des Lincomycins liegt in dem besonderen Diffusionsvermögen. Von MEDINA und Mitarbeitern (122) konnten bis zu 100 % der Serumwerte in der Muttermilch und zwischen 10 und 60 % im fetalen Blut von schwangeren Frauen festgestellt werden. LINZEMEIER und Mitarb. (116) untersuchten die Lincomycinkonzentrationen bei Patienten mit chronischer Osteomyelitis im Knochengewebe, in Sequestern, Narbengewebe, in der Haut und im Muskelgewebe und verglichen die Werte mit den gleichzeitig ermittelten Serumkonzentrationen. Im Knochengewebe wurden durchschnittlich 37 % und in den übrigen Geweben 75 % der entsprechenden Serumkonzentrationen ermittelt.

d) Standardisierung

Die Dosierungsangaben erfolgen auf Gewichtsbasis in mg oder g.

e) Anwendung des Lincomycins in der Veterinärmedizin

Bisher liegen Erfahrungen über dieses relativ junge Antibioticum fast ausschließlich im humanmedizinischen Bereich vor. Eine Indikation für Lincomycin ist vor allem gegeben, wenn Patienten gegen andere Antibiotica, insbesondere Penicillin, überempfindlich sind. Aus dem veterinärmedizinischen Schrifttum ist bisher nur eine Arbeit von ARAKAWA und Mitarbeitern (3) bekannt. Von ihnen wurde Lincomycin als Prophy-

lacticum und Therapeuticum mit gutem Erfolg bei künstlich mit Eimeria bovis infizierten Kälbern in einer Dosierung von 1 - 2 g Lincomycin oral und intramuskulär eingesetzt. In einem Tierversuch wäre abzuklären, ob Lincomycin gleich gut wie beim Menschen die Blut - Euter - Schranke zu überwinden vermag. Dann erst wäre der Einsatz des Lincomycins bei parenteraler Applikation zur Bekämpfung von Mastitiden des Rindes sinnvoll.

IV. Resistenz gegen Antibiotica

Die Erkenntnis, daß bestimmte Chemotherapeutica gegen gewisse Erreger unwirksam sind, ist so alt, wie diese Mittel gegen Mikrobeninfektionen eingesetzt werden. Nach WALTER und HEILMEYER (190), die ihre Meinung auf die Arbeiten von EHRLICH (46) aus dem Jahre 1908 aufbauen, können drei Arten von Resistenzerscheinungen unterschieden werden.

1. Die natürliche Resistenz von Bakterienarten gegenüber verschiedenen Chemotherapeuticis. Hier zeigt das Medikament, ohne mit dem Erreger vorher in Kontakt gewesen zu sein, keine Wirksamkeit, d. h. der Erreger fällt nicht in das Wirkungsspektrum des entsprechenden Chemotherapeuticums. Als Beispiel sei die Resistenz der gramnegativen Bakterien gegen Penicillin G angeführt. Die natürliche Resistenz ist für die einzelnen Antibiotica spezifisch und gilt als Charakteristikum für den Erreger.

2. Die Primärresistenz, die auch von BRUNNER und MACHEK (23) als unechte Sekundärresistenz bezeichnet wird, wird erst im Laufe einer längeren Chemotherapie beobachtet. Die Erklärung dafür beruht auf der Theorie, daß jede Bakterienpopulation überwiegend aus empfindlichen und zu einem geringeren Teil aus resistenten Keimen besteht. Der Anteil der resistenten Erregervarianten wird mit 10^{-6} - 10^{-10} angegeben. Unter dem Einfluß des Chemotherapeuticums werden die empfindlichen Keime abgetötet oder zahlenmäßig stark reduziert, während die resistenteren Keime sich ungehindert weitervermehren. Es kommt also in

antibioticahaltigem Milieu zu einer negativen Auslese primärresistenter Errege varianten. Es ist Ansichtssache, dieses Phänomen als Primärresistenz oder als unechte Sekundärresistenz zu bezeichnen.

3. Die sekundäre "erworbene" Resistenz (nach BRUNNER und MACHEK (23) auch echte Sekundärresistenz) tritt bei langdauernder Chemotherapie - bzw. prophylaxe - auf und ist in vivo nach Meinung von WALTER und HEILMEYER (190) selten. Die Begründung für die erworbene Resistenz wird einmal in der langdauernden Therapie gesucht. Andererseits ist die Wahl des Antibioticums ausschlaggebend, da verschiedene Antibiotica eine hohe Resistenzquote aufweisen und zu rascher Resistenzsteigerung neigen. Oft wird jedoch unter der Therapie eine sekundäre Resistenz durch Superinfektionen mit einem primär resistenten Erreger vorgetäuscht, was unter den Begriff des Hospitalismus in Human- und Veterinärkliniken bekannt ist. Obwohl der Mechanismus des Resistentwerdens bei einigen Erregern bei dem einen oder anderen Antibioticum geklärt ist, sind die Erklärungen, die für die sekundär erworbene Resistenz angeführt werden, rein theoretischer Natur. Im wesentlichen werden biologisch adaptive Vorgänge sowie genetische Mechanismen diskutiert.
POLLOK (145) geht von der Voraussetzung aus, daß ein Ferment durch das Antibioticum blockiert wird. Der Erreger gelangt jedoch unter Mobilisierung des intermediären Stoffwechsels und unter Umgehung (by-pass) des antibiotisch blockierten Fermentes dennoch zur Keimsynthese. DEMEREC (37) macht spontane Mutationsvorgänge für die sekundäre Resistenz verantwortlich. Das Antibioticum ist also nicht als Mutagen aufzufassen, sondern die Mutation tritt rein zufällig auf, während das Chemotherapeuticum wieder nur eine negative Selektion bewirkt. Damit würde diese Art der Resistenz als Primärresistenz zu bezeichnen sein (BRUNNER und MACHEK (23)). HARM (76) erklärt die Sekundärresistenz durch induzierte, gerichtete Mutation. Dabei wirkt das Antibioticum als Mutagen und bewirkt als solches eine Änderung der Erbfaktoren. Nach Ansicht von GERLACH (69) erhöhen Mutagene jedoch nur die natürliche Mutationsrate mit ungezieltem, zufälligem Auftreten von Mutanten. Nach ihrer Meinung dürfte der gerichteten Mutation keine größere Bedeutung beizumessen sein.

Das Problem der abnehmenden Empfindlichkeit von bakteriellen Erregern gegenüber Antibioticis hat eine Reihe von Untersuchern dazu veranlaßt, in vitro Resistenzsteigerungen hervorzurufen. Durch häufige Kulturpassagen in festen oder flüssigen Nährmedien mit steigenden Konzentrationen von Antibioticis konnte eine Abnahme der Sensibilität mit steigenden Hemmkonzentrationen bei fast allen Antibioticis nachgewiesen werden. GEZON (70), der hämolysierende Streptokokken über 60 Kulturpassagen züchtete, konnte bei Gruppe A Streptokokken eine 2 - 17-fache, bei Gruppe B Streptokokken eine 11 - 190-fache und bei Gruppe C Streptokokken eine 2 - 16-fache Resistenzsteigerung erzielen. Die erzielte Resistenz blieb auch in antibioticafreien Medien nach mehreren Subkulturen erhalten.
CHANDLER und SCHOENBACH (28) testeten verschiedene Erreger auf Streptomycinempfindlichkeit. Ein Staphylokokkenstamm mit einer anfänglichen Hemmkonzentration von 8 mcg/ml wuchs nach 12 Kulturpassagen bereits in 1.000 mg/ml. Ein Pneumokokkenstamm mit ausgehender Hemmkonzentration von 37 mcg/ml und ein Streptokokkenstamm mit 25 mcg/ml wuchsen nach 6 Subkulturen in 125 mcg Streptomycin/ml. Die Berichte von GEZON (70) und CHANDLER und SCHOENBACH (28) zeigen, daß Resistenzsteigerungen bei allen Antibioticis möglich sein dürften, was auch durch die Angaben von WALTER und HEILMEYER (190) bestätigt wird. Jedoch ist die Geschwindigkeit der Sensibilitätsabnahme unterschiedlich.

Nach Art des Antibioticums werden 2 Resistenztypen unterschieden.

a) Der Streptomycintyp, auch als "one step mutation" bezeichnet, kann bereits nach ersten Kontakten mit dem Antibioticum innerhalb weniger Bakteriengenerationen hohe und höchste Resistenzgrade erreichen. Die Antibioticakonzentration ist dabei nicht entscheidend für den erreichten Resistenzgrad. Eine solch rasche Resistenzerhöhung ist bei den Antibioticis Streptomycin, Erythromycin und Lincomycin zu erwarten.

b) Der Penicillin-Typ, der auch "multiple step mutation" genannt wird, entwickelt erst langsam und stufenweise in antibioticahaltigem Milieu seine Resistenz. Es bedarf also einer Reihe von

Bakteriengenerationen, bis sich der Erreger an das Antibioticum adaptiert hat. Diese Anpassungszeit, auch "lag-phase" genannt, kann im allgemeinen durch hohe Initialdosen ausgeschaltet werden. Eine Resistenzsteigerung in der Form des Penicillin-Typs ist bei der Therapie mit Penicillin, Chloramphenicol, Bacitracin, Polymyxin B und Sulfonamiden zu erwarten.

Ein weiterer Resistenztyp wird von WALTER und HEILMEYER (190) unterschieden, der mit seiner Fähigkeit zur Resistenzsteigerung zwischen den beiden obengenannten Typen liegt. Zu dieser Gruppe wären die Tetracycline, Kanamycin und Neomycin B zu rechnen.

V. Bakterienresistenz in vitro

1. Testverfahren

Zur Prüfung der bakteriellen Sensibilität gegenüber Chemotherapeuticis stehen im wesentlichen zwei Verfahren zur Verfügung.

a) Reihenverdünnungstest

Bei diesem Verfahren wird einem meistens flüssigen Nährmedium das Antibioticum in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt. Nach Beimpfung mit dem Testkeim und Bebrütung wird die niedrigste Konzentration festgestellt, bei der kein Wachstum mehr auftritt. Diese minimale Hemmkonzentration (MHK) wird verglichen mit den erreichbaren Serumspiegelwerten. Je nach Höhe der MHK wird der Erreger als sensibel, mäßig sensibel oder resistent eingestuft (HEIN (82), KUNTER (111), BRANDER (21)). Eine Variation dieser Methode ist bei KORTUM (104) beschrieben, der das Plattengußverfahren benutzte. Er setzte das Antibioticum einem festen Nährboden zu und überimpfte die Testkulturen auf die Oberfläche des Agars.

b) Agardiffusionsverfahren

Gegenüber dem Reihenverdünnungstest ist diese Methode weniger zeit- und arbeitsaufwendig. Allerdings ist die Aussagekraft dafür geringer. Hierbei wird ein geeignetes festes Medium als Oberflächen- oder Tiefenkultur mit dem zu testenden Erreger beimpft und das Antibioticum wird in gelöster Form in ausgestanzten Löchern (Lochtest) oder mit aufgesetzten Zylindern oder auch nur mittels einer Oese (THOMAS und Mitarbeiter (179)) in oder auf das beimpfte Medium

gebracht. Gebräuchlicher ist jedoch der Papierblättchentest nach VINCENT und VINCENT (187), bei dem das Antibioticum in Form von Papierfilterscheiben oder auch Tabletten auf den beimpften Agar gelegt wird. Während der nun folgenden Bebrütung erfolgt die Diffusion des Antibioticums in das Agarmedium, und bei sensiblen Erregern wird durch das Antibioticum in mehr oder minder großem Abstand das Wachstum des Testkeimes gehemmt. Während WALTER und HEILMEYER (190) dem Agardiffusionsverfahren nur orientierende Bedeutung beimessen, hat NAUMANN (128) nachgewiesen, daß sehr wohl eine Relation zwischen der Größe der Hemmhofdurchmesser und der minimalen Hemmkonzentration besteht.

2. Grenzen des in vitro Resistenztests

Der positive Ausfall von Sensibilitätsprüfungen im Labor bietet, wie von verschiedenen Autoren (WALTER und HEILMEYER (190), BRUNNER und MACHEK (23) und NAUMANN (128) betont wird, keine absolute Gewähr für einen Therapieerfolg. Die biologischen Gegebenheiten im Organismus, die eine Inaktivierung des Antibioticums bewirken, können mit Labormethoden nie voll erfaßt werden. Auf der anderen Seite sind die Abwehrkräfte des Organismus selbst bei in vitro Untersuchungen nie eingeplant. WALTER und HEILMEYER (190) erwähnen, daß zuweilen Heilerfolge beobachtet wurden, obwohl sich der betreffende Erreger beim Resistenztest als schwach empfindlich oder resistent erwies.

3. Bisherige Resistenzbestimmungen bei Streptokokken

Von human- und veterinärmedizinischer Seite sind Streptokokken auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibioticis untersucht worden. In der nun folgenden Aufstellung sind die Ergebnisse der in der Literatur aufgefundenen Untersuchungen in chronologischer Folge zusammengestellt. Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, faßt jedoch die bisher wichtigsten Resistenzuntersuchungen bei Streptokokken zusammen:

Erklärung zu der Aufstellung "Bisherige Resistenzbestimmungen":

Spalte 1: Name des Autors, Jahr der Veröffentlichung und Ordnungsziffer des Literaturverzeichnisses

Spalte 2: Anzahl und Art der untersuchten Streptokokken.
Soweit keine Euterstreptokokken des Rindes untersucht wurden, wird dieses in Klammern vermerkt.

Spalte 3: Art des Testverfahrens: RVT = Reihenverdünnungstest, ADT = Agardiffusionstest.

Spalte 4: Art des geprüften Antibioticums.
Es werden folgende Abkürzungen verwendet:

Au	= Aureomycin	Ba	= Bacitracin
Ch	= Chloramphenicol	Cx	= Cloxacillin
E	= Erythromycin	Ka	= Kanamycin
Li	= Lincomycin	Met	= Methicillin
Neo	= Neomycin	Nov	= Novobiocin
Ole	= Oleandomycin	OTe	= Oxy-Tetracyclin
P	= Penicillin	Pol.B	= Polymyxin B
Rif	= Rifamycin	S	= Streptomycin
Sulf	= Sulfonamid	Te	= Tetracyclin

Spalte 5: Minimale Hemmkonzentrationen bzw. deren Variation.
Bei Untersuchungen mit dem Blättchentest ist die Kalibrierung der Blättchen angegeben.

Spalte 6: Angaben der gefundenen Resistenz entweder in Prozent oder Anzahl der Stämme.

Autor / Jahr	Anzahl / Art der untersuchten Streptokokken	Testverfahren	Antibioticum	Hemmkonzentration			Resistenz
DAWSON und Mitarbeiter 1944 (35)	41 anhämol. Sc. (humanpathogen)	RVT	P	0,01 –	0,03	OE/ml	2 Stämme
WATSON 1944 (191)	18 Sc. Gr. A	RVT	P	0,0078 –	0,0156	OE/ml	keine Angaben
	7 Sc. Gr. B	"	"	0,0078 –	0,0625	" "	
	8 Sc. Gr. C			0,0078 –	0,0313		
	9 Sc. Gr. D			2,0 –	5,0		
	2 Sc. Gr. E			0,0313 –	0,0625		
	3 Sc. Gr. F (humanpathogen)			0,0313 –	0,0625		
	5 Sc. Gr. G			0,0078 –	0,0313		
	2 Sc. Gr. H				0,0156		
	2 Sc. Gr. K				0,0625		
	2 Sc. Gr. L			0,0156 –	0,0313		
	5 Sc. Gr. M			0,0019 –	0,0039		
	1 Sc. Gr. N				0,0625		
SEELEY und Mitarbeiter 1945 (167)	Sc. agalactiae	RVT	P	0,03 –	0,09	IE/ml	
	Sc. dysgalactiae	"	"	0,008 –	0,03	" "	
	Sc. uberis			0,03 –	0,36		
	Sc. Gr. C			0,016 –	0,03		
	Sc. viridans			0,09 –	0,18		
HEISHMANN 1947 (83)	53 Sc. agalactiae	ADT	P	0,15 –	0,62	IE/ml	
	22 Sc. uberis	"	"	0,15 –	0,62	" "	
	3 Sc. dysgalactiae			unter	0,031		
	2 Sc. unbestimmt			"	0,1		
	3 Sc. "			"	1,0		
	1 Sc. "			"	2,0		

THORP und Mitarbeiter 1947 (180)	4	Sc. Gr. D	RVT	P	über		200,0	IE/ml	keine Angaben
	2	Sc. Gr. B	"	"	0,5	-	1,0	" "	
	1	Sc. Gr. E			0,1	-	0,5		
	1	Sc. Gr. C			0,1	-	0,5		
	1	Sc. Gr. A			0,1	-	1,0		
	1	Sc. Gr. G			1,0	-	5,0		
FARRAG 1948 (60)	50	Sc. agalactiae	RVT	P	0,001	-	0,1	IE/ml	
PACKER 1948 (137)	25	Sc. uberis	RVT	P	0,031	-	0,25	OE/ml	
	21	Sc. dysgalactiae	"	"	0,031	-	0,125	" "	
	53	Sc. agalactiae			0,031	-	0,125		
JEPSEN 1950 (88)	59	Sc. Gr. B	RVT	P	unter		0,125	IE/ml	
	5	Sc. Gr. B	"	"	"		0,5	" "	
	14	Sc. Gr. C					0,125		
	4	Sc. Gr. C					5,0		
	9	andere Sc.					0,125		
	1	" "					0,5		
FORD und WILSON 1952 (62)	281	Sc. agalactiae	RVT	P	0,031	-	0,25	IE/ml	
KÄSTLI und BAUMGARTNER 1951 (93)	18	Sc.	RVT	Ch	0,005	-	0,05	mcg/ml	
ANSLEY 1953 (2)	126	Sc. agalactiae	ADT	P	2 IE / Blättchen				0 Stämme
	90	Sc. dysgalactiae	"	"	2 IE / Blättchen				0 "
	98	Sc. uberis			2 IE / Blättchen				2
	1	Sc. faecalis			2 IE / Blättchen				1

EDUARDS, S.J. 1953 (52)	Streptokokken (unbekannte Anzahl)	RVT "	P Au Ch Te S	0,0025 - 0,4 0,02 - 0,3 2,5 - 5,0 1,0 - 2,0 1,25 - 20,0	mcg/ml " "	keine Angaben		
HOP 1954 (85)	23 Sc. Gr. B	ADT	P Sulf S Ch Te			0 % 91 % 4,3 % 0 % 0 %		
	8 Sc. Gr. C	ADT	Sulf P, S, Ch, Te			100 % 0 %		
MANNWEILER und MEINS 1956 (119)	82 Sc Gr. D (humanpathogene Enterokokken)	RVT	P, davon 5 % " 85 % " 10 % S davon 75 % " 14 % " 11 % Ch Te davon 20 % " 65 % " 15 %	0,62 - 1,25 1,25 - 2,5 über 2,5 37,5 - 62,5 über 62,5 über 1.000 1,56 - 6,25 0,78 - 1,56 1,56 - 6,25 25,0 - 100,0	mcg/ml " "	keine Angaben		
SCHILLE 1956 (159)	37 Sc. Gr. B	RVT	P	unter 2,0	IE/ml	0	Stämme	
	20 Sc. Gr. B	"	S	" 10,0	mcg/ml	11	"	
	13 Sc. Gr. C	"	P	" 2,0	IE/ml	0	"	
	11 Sc. Gr. C	"	S	" 10,0	mcg/ml	5	"	
	39 Sc. Gr. D	"	P	" 2,0	IE/ml	1	"	
			S	" 10,0	mcg/ml	24	"	
	25 Sc. Gr. E	"	P	" 2,0	IE/ml	1	"	
			S	" 10,0	mcg/ml	9	"	
	1 Sc. Gr. N	"	P	" 2,0	IE/ml	0	"	
	4 Sc. unbestimmbar	"	P	" 2,0	IE/ml	0	"	
			S	" 10,0	mcg/ml	1	"	

SCHILLE (Forts.)	insgesamt:								
	119	Streptokokken	RVT	P	unter	2,0	IE/ml	1,68	%
	100	"	"	S	unter	10,0	mcg/ml	51,0	%
HEIN	4	Sc. Gr. A	RVT	Neo	0,5	- 1,25	mcg/ml	keine Angaben	
1958	7	Sc. Gr. B	"	"	0,625	- 5,0	" "	"	"
(82)	5	Sc. Gr. C	"	"	0,5	- 5,0	" "	"	"
	5	Sc. Gr. D (humanpathogen)		"	0,2	- 50,0			
	2	Sc. Gr. F			2,5	- 5,0			
	2	Sc. Gr. G			unter	2,5			
	4	Sc. salivarius			0,62	- 2,5			
	4	Sc. mastididis			unter	12,5			
THROOP und	30	Sc. uberis	RVT	P	0,015	- 0,063	IE/ml	keine Angaben	
SWANSON	27	Sc. dysgalactiae	"	"	0,015	- 0,031	" "	"	"
1958	7	Sc. viridans	"	"	0,015	- 0,063	" "	"	"
(181)									
MILUNOVIĆ	522	Sc. agalactiae	ADT	P	keine Angaben			4	Stämme
1960				S				189	"
(123)				Au				4	"
				Ch				3	"
	32	Sc. dysgalactiae		S				3	"
	9	Sc. zooepidemicus		S				2	"
PEDERSON	214	Sc. uberis	RVT	P	0,01	- 0,1	IE/ml	keine Angaben	
1960	196	Sc. lactis	"	"	0,01	- 1,0	" "	"	"
(142)	12	Sc. lactis	"	"	über	1,0	" "	"	"
	10	Enterokokken	"	"	0,01	- 1,0	" "	"	"
	91	Enterokokken	"	"	über	1,0	" "	"	"
	29	atypische Sc.	"	"	0,01	- 1,0	" "	"	"
	3	atypische Sc.	"	"	über	1,0	" "	"	"

DAVIES 1961 (33)	203	Streptokokken (animaler Herkunft)	ADT	P		1,5 IE / Blättchen			10,5 %
				S		20,0 mcg/ "			26,1 %
				Ch		40,0 " "			5,4 %
				Au		10,0 " "			29,3 %
				Te		10,0 " "			14,1 %
				E		10,0 " "			12,4 %
SIMESEN 1961 (171)	15	Streptokokken (boviner Herkunft)	RVT und ADT	P	davon 74 %	0,01	- 0,9	IE/ml	6 %
				P	" 20 %	1,0	- 9,0	" "	
				S	davon 0 %	0,01	- 9,0	mcg/ml	100 %
				Ole	davon 60 %	0,01	- 0,9	" "	7 %
				Ole	" 33 %	1,0	- 9,0	" "	
				OTe	davon 47 %	0,01	- 0,9	" "	13 %
				OTe	" 40 %	1,0	- 9,0	" "	
				Pol.B	" 0 %	0,01	- 9,0	" "	100 %
JONES und Mitarbeiter 1962 (91)	12	Sc. agalactiae	RVT	Cx		0,07	- 2,5	mcg/ml	keine Angaben
	10	Sc. dysgalactiae	"	Met		0 ,07	- 2,5	" "	" "
	6	Sc. uberis	"	P		0,004	- 0,3	" "	" "
	1	Sc. Gr. C	"	S		25,0	- 250,0	" "	" "
				Nov		1,25	- 250,0	" "	" "
				Te		0,3	- 10,0	" "	" "
BRANDER 1963 (21)	12	Sc. agalactiae	RVT	P		0,018	- 0,3	mcg/ml	keine Angaben
			"	Cx		0,1	- 2,5	" "	" "
				Au		0,3	- 5,0		
				S		50,0	- 250,0		
	10	Sc. dysgalactiae	RVT	P		0,004	- 0,035		
			"	Cx		0,07	- 0,6		
				Au		0,15	- 10,0		
				S		25,0	- 50,0		
	6	Sc. uberis	RVT	P		0,035	- 0,3		
				Cx		0,6	- 2,5		
				Au		0,3	- 10,0		
				S		100,0	- 250,0		

KORTUM 1963 (104)	322	Sc. Gr. B	RVT	P	3,9	IE/ml	0,31 %
				Ba	15,62	mcg/ml	11,49 %
				S	15,62	" "	30,44 %
				Neo	15,62	" "	54,04 %
				Ch	7,81	" "	1,55 %
				Te	3,90	" "	0,93 %
	55	Sc. Gr. C	RVT	P	3,9	IE/ml	0 %
				Ba	15,62	mcg/ml	5,45 %
				S	15,62	" "	49,09 %
				Neo	15,62	" "	85,45 %
				Ch	7,81	" "	0 %
				Te	3,90	" "	20,0 %
	22	Sc. Gr. D	RVT	P	3,90	IE/ml	0 %
				Ba	15,62	mcg/ml	22,72 %
				S	15,62	" "	59,09 %
				Neo	15,62	" "	31,81 %
				Ch	7,81	" "	27,27 %
				Te	3,90	" "	22,72 %
	27	Sc. Gr. E	RVT	P	3,90	IE/ml	0 %
				Ba	15,62	mcg/ml	3,70 %
				S	15,62	m "	22,22 %
				Neo	15,62	" "	55,56 %
				Ch	7,81	" "	0 %
				Te	3,90	" "	0 %
	9	Sc. Gr. N	RVT	P	3,90	IE/ml	0 %
				Ba	15,62	mcg/ml	44,0 %
				S	15,62	" "	0 %
				Neo	15,62	" "	11,0 %
				Ch	7,81	" "	0 %
				Te	3,90	" "	11,0 %
	17	Sc. unbestimmbar	RVT	P	3,90	IE/ml	0 %
				Ba	15,62	mcg/ml	0 %
				S	15,62	" "	23,52 %
				Neo	15,62	" "	64,71 %
				Ch	7,81	" "	0 %
				Te	3,90	" "	11,76 %

KUNTER 1963 (111)	597 Streptokokken	ADT	P	keine Angaben			0,8	%
			S				2,8	%
			Ch				0	%
			Te				0	%
RADAELLI und Mitarbeiter 1964 (147)	unbekannte Anzahl von Streptokokken und Staphylokokken	keine Angaben	Rif	0,01	- 0,04	mcg	0	%
			P		1,0	"	64	%
			Te		1,0	"	38	%
			S		1,0	"	32	%
			Ch		1,0	"	26	%
			Nov		1,0	"	18	%
PRIMAVESI 1967 (148)	13 Sc. hämolysierend	RVT	Li	0,2	- 0,8	mcg/ml		
	15 Sc. vergrünend	"	Li	0,4	- 0,8	" "		
	25 Enterokokken (alle humanpathogen)	"	Li	25,0	- 50,0	" "	100	%
ENGEBRETSEN 1968 (55)	40 Sc. Gr. D	ADT	P	keine Angaben			32	Stämme
			S				35	"
			Ch				25	"
			Te				31	"
	74 Sc. Gr. E	ADT	P				1	"
			S				11	"
			Ch				2	"
			Te				3	"
	13 Sc. Gr. P	ADT	P, S, Ch, Te				0	"
	69 Sc. undifferenziert	ADT	P				5	"
			S				10	"
			Ch				4	"
			Te				8	"

DÖLL und BREDT 1968 (44)	200	Enterokokken (humanpathogen)	ADT	P	20 IE /Blättchen	ca. 5	%
				Ox	10 mcg/"	" 50	%
				S	10 " "	" 80	%
				Te	10 " "	" 70	%
				Ch	30 " "	" 30	%
				E	15 " "	" 10	%
				Li	10 " "	" 75	%
		davon 44 % Sc. faecalis					
		37 % Sc. zymogenes					
		18,5 % Sc. liquefaciens					
		0,5 % Sc. durans					
KLIMA 1968 (99)	93	Sc. Gr. B	ADT	P	0,5 IE/Blättchen	3,3	%
				Ch	10,0 mcg/Blättchen	0	%
				S	10,0 " "	0	%
	33	Sc. Gr. C	ADT	P	0,5 IE /Blättchen	2,9	%
				Ch	10,0 mcg/"	0	%
				S	10,0 " "	0	%
	78	Sc. Gr. D	ADT	P	0,5 IE /Blättchen	61,5	%
				Ch	10,0 mcg/"	2,8	%
				S	10,0 " "	10,4	%
	42	Sc. Gr. E	ADT	P	0,5 IE /Blättchen	37,6	%
				Ch	10,0 mcg/"	4,9	%
				S	10,0 mcg/"	4,9	%
	2	Sc. Gr. L	ADT	P	0,5 IE /Blättchen	0	%
				Ch	10,0 mcg/"	0	%
				S	10,0 " "	0	%
KOVALCZYK und ZABOLICKI 1968 (105)	110	Sc. agalactiae	keine Angaben	P	keine Angaben	0	%
WEIGT und KRAMER 1968 (198)	132	Streptokokken (Untersuchung im Jahre 1962)	ADT	P	5 IE /Blättchen	15	%
				S	30 mcg/"	16	%
				Te	30 " "	4	%
				Ch	30 " "	2	%

WEIGT und KRAMER (Forts.)	94	Streptokokken (Untersuchung im Jahre 1967)	ADT	P	5	IE/Blättchen	37 %
				S	30	mcg/Blättchen	79 %
				Te	30	" "	30 %
				Ch	30	" "	10 %
PANDURANGARAO und Mitarbeiter 1969 (139)	20	Sc. agalactiae	keine Angaben	P	keine Angaben		23,2 %
	24	Sc. dysgalactiae		S			57,3 %
	11	Sc. uberis		Te			44,0 %
	11	Sc. pyogenes		Au			69,5 %
	7	Sc. equisimilis		Ch			0 %
	3	Sc. lactis					
	6	Sc. viridans					
		davon					
	20	Sc. agalactiae		P			0 %
				C			0 %
	24	Sc. dysgalactiae		C			0 %
	11	Sc. uberis		C			0 %
ZIV und Mitarbeiter 1969 (198)	69	Sc. agalactiae	ADT	P	5	IE /Blättchen	8,8 %
	75	Sc. "		S	5	mcg/"	42,8 %
	68	Sc. "		Ch	10	" "	1,7 %
	69	Sc. "		Ka	10	" "	30,6 %
	69	Sc. "		Te	10	" "	14,7 %
	252	Sc. dysgalactiae	ADT	P	5	IE /Blättchen	44,4 %
	178	Sc. "		S	5	mcg/"	42,8 %
	104	Sc. "		Ch	10	" "	8,6 %
	142	Sc. "		Ka	10	" "	62,8 %
	173	Sc. "		Te	10	" "	15,9 %
	37	Sc. "		E	5	" "	29,9 %
	430	Sc. uberis	ADT	P	5	IE /Blättchen	53,4 %
	327	Sc. "		S	5	mcg/"	56,6 %
	208	Sc. "		Ch	10	" "	14,3 %
	430	Sc. "		Ka	10	" "	62,6 %
	362	Sc. "		Te	10	" "	20,6 %
	139	Sc. "		E	5	" "	7,7 %

KRAMER und WEIGT 1970 (106)	1	Sc. agalactiae	ADT	P	5	IE /Blättchen	1	Stamm
PHILPOT 1970 (143)	218	Streptokokken	ADT	P	5	IE /Blättchen	2	%
	206	undifferenziert		S	5	mcg/"	42	%
	139			Pol.B	300	IE /"	48	%
	96			Neo	30	mcg/"	4	%
	216			Nov	30	" "	2	%
	214			Te	10	" "	2	%
	190			E	15	" "	3	%
	169			Sulf	30	" "	15	%

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material

Das Untersuchungsmaterial stammt aus Milchproben von Kühen in landwirtschaftlichen Betrieben des ganzen oberbayerischen Raumes. In der Zeit vom 18. Juni 1969 bis 1. Dezember 1970 wurden mir insgesamt 1.160 Streptokokkenstämme zur Verfügung gestellt. Davon konnten 1.037 Stämme ausgewertet werden.

Der größte Teil der Stämme wurde mir dankenswerterweise vom Rindergesundheitsdienst -im folgenden RDD genannt- zur Verfügung gestellt, und zwar erhielt ich vom RGD Traunstein 524 Streptokokkenstämme, vom RGD München 496 Streptokokkenstämme. Die restlichen 17 Streptokokkenstämme stammen aus dem Patientengut der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik in München.

Der Kontrollbezirk des RGD München umfaßt 18 Landkreise, und zwar Ingolstadt, Schrobenhausen, Pfaffenhofen, Freising, Aichach, Dachau, Erding, Fürstenfeldbruck, München, Ebersberg, Landsberg/Lech, Starnberg, Wolfratshausen, Miesbach, Schongau, Weilheim, Bad Tölz und Garmisch-Partenkirchen. Es sind etwa 35.000 landwirtschaftliche Betriebe mit Milchviehhaltung angeschlossen.

Der RGD Traunstein erstreckt seinen Kontrollbezirk auf die folgenden 8 Landkreise: Traunstein, Wasserburg, Mühldorf, Altötting, Bad Aibling, Rosenheim, Berchtesgaden und Laufen/Salzach. Es sind etwa 20.000 Betriebe angeschlossen.

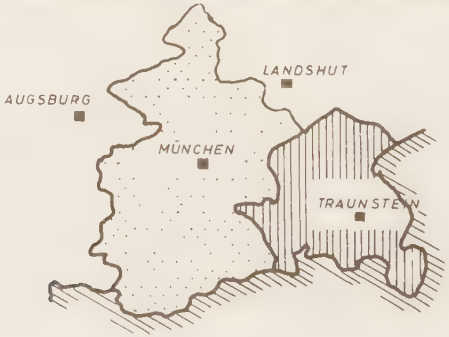


Abb.: 2 Geographische Herkunft der untersuchten Streptokokken.
Region München
Region Traunstein

Das Suchprinzip der Rindergesundheitsdienste bei der Mastitisbekämpfung hat drei Angriffspunkte:

1. Wegen erhöhten Auftretens von Mastitiden im Bestand erbittet der Tierhalter bzw. der Haustierarzt um Unterstützung durch den RGD.

2. In den Molkereien wird die Anlieferungsmilch einem indirekten zytologischen Test unterworfen (Schalm-Test).

3. Die Anlieferungsmilch wird routinemäßig einmal im Monat über den Zeitraum von mindestens sechs Monaten der direkten Zellzählung unterworfen (TOLLE und Mitarb. (184).

In Betrieben, die
a) sich selbst gemeldet haben,
b) durch ein positives Ergebnis des Schalm-Tests auffallen,
c) durch permanent erhöhte Zellgehalte in der Anlieferungsmilch hervorragen,
werden dann Viertelgemelksproben (DIERNHOFER (41)) zur bakteriologischen Untersuchung entnommen.
Die Milch wird im Labor des RGD auf Blutagar mit Aeskulin ausgestrichen.

Zusammensetzung: Blutagar	g / l
Spezialpepton	15,6
Hefeextrakt	2,8
Natriumchlorid	5,6
Aeskulin	1,0
Agar	12,0
pH	7,5

Nach Auflösen und Sterilisieren des Mediums werden bei einer Temperatur von 46° C 50 ml steriles Rinderblut zugefügt. Dieses feste Medium dient zum Anzüchten der meisten euterpathogenen Keime und erlaubt eine Vordifferenzierung (Hämolyse und Aeskulinspaltung) aller Streptokokkenarten. Die Platten werden ca. 24 Stunden bei 37° C bebrütet und danach abgelesen.
Die bei der Diagnose gefundenen Streptokokken wurden mir auf der Originalplatte zur Austestung gegen Antibiotica übergeben.

II. Methode

1. Verfahren

In dieser Arbeit wurde mit Hilfe des Agardiffusionsverfahrens in Form der Blättchenmethode die Sensibilität bzw. Resistenz von 1.037 euterpathogenen Streptokokkenstämmen gegenüber 7 verschiedenen Antibioticis ausgetestet.

Der bei der bakteriologischen Untersuchung gefundene Keim wird reingezüchtet und von einer Bouillonkultur auf ein geeignetes festes Medium über die ganze Agaroberfläche überimpft. Auf die beimpfte Fläche werden Papierblättchen ausgelegt, die eine standardisierte Menge eines Antibioticums enthalten. Die beimpfte und mit einem oder mehreren Antibioticablättchen beschickten Petrischalen werden ca. 18 Stunden bei 37° C inkubiert. Während der Bebrütungszeit löst sich das in den Blättchen vorhandene Antibioticum und diffundiert in den Agar. Die Konzentration des Antibioticums nimmt dabei mit zunehmender Entfernung vom Blättchen ab. Je nach Empfindlichkeit des inokulierten Keimes gegen das Antibioticum wird dessen Wachstum in einem bestimmten Abstand von dem Blättchen gehemmt. Es bilden sich verschieden große oder bei Totalresistenz keine Hemmhöfe um das Testblättchen. Der Durchmesser der Hemmhöfe wird gemessen und nach Maßgabe der Herstellerfirma der Testblättchen interpretiert. Danach erfolgt die Einordnung in

a) sensibel,
b) schwach sensibel,
c) resistent.

Die Streptokokkenstämme, welche gegen eines oder mehrere der Antibiotica:

1. Penicillin,
2. Chloromycetin,
3. Tetracyclin,
4. Erythromycin,
5. Cloxacillin,
6. Oxacillin

Resistenz aufwiesen, wurden auf ihre serologische Gruppenzugehörigkeit untersucht. Es sollte untersucht werden, ob zwischen der Resistenz gegen ein bestimmtes Antibioticum und der serologischen Gruppenzugehörigkeit eine Relation besteht.

2. Technik

Die mir übergebenen Streptokokkenstämme wurden aus Gründen der Reinzüchtung von mir noch ein- bis zweimal auf Edward's Agar überimpft. Das Edward's-Medium hat sich besonders in der Mastitisdiagnostik als Selektivnährboden für Streptokokken bewährt. Durch die Zusätze von Thalliumsulfat und Kristallviolett wird das Wachstum saprophylärer Keime wie auch insbesondere der meisten übrigen Mastitiserreger gehemmt. Der Zusatz von Aeskulin erleichtert die Abgrenzung von Streptococcus agalactiae gegenüber anderen Streptokokken.
Das Edward's-Medium hat als Grundsubstanz die dehydrierte "Bacto Tryptose Blood Agar Base (Difco)" mit folgender Zusammensetzung:

	g / l
Bacto Tryptose	10,00
Bacto Beef Extr.	3,00
Natriumchlorid	5,00
Bacto Agar	15,00
pH	7,4
als Zusätze:	
Kristallviolett	0,0013
Thalliumsulfat	0,33
Rinderblut	50,00

Danach erfolgte die Einordnung der Streptokokken nach ihren biologischen Merkmalen.
Von der kulturellen Wuchsform wurden hier unterschieden:
Aeskulinspaltende Streptokokken,
Streptokokken ohne Hämolyse und ohne Vergrünung und ohne Aeskulinspaltung,
Streptokokken mit Hämolyse
Streptokokken mit Vergrünungserscheinung.

Außer den Streptokokken, die Aeskulinspaltung aufwiesen, wurden alle anderen Streptokokken auf das CAMP-Phänomen getestet. Nach den Unterscheidungsmerkmalen auf der Agarplatte und nach ihrem Verhalten beim CAMP-Test ergibt sich so eine Unterteilung in 7 Gruppen:

1. Aeskulinspaltende Streptokokken	äS
2. Streptokokken ohne Hämolyse, ohne Aeskulinspaltung, ohne Vergrünung, CAMP pos.	SC+
3. Streptokokken ohne Hämolyse, ohne Aeskulinspaltung, ohne Vergrünung, CAMP neg.	SC-
4. Streptokokken mit Hämolyse, CAMP pos.	hSC+
5. Streptokokken mit Hämolyse, CAMP neg.	hSC-
6. Streptokokken mit Vergrünung, CAMP pos.	vSC+
7. Streptokokken mit Vergrünung, CAMP neg.	vSC-

Da das CAMP-Phänomen nach übereinstimmenden Meinungen von HEESCHEN (78), KUHLMANN und MÜLLER (110) und MITSCHERLICH (125) als ausreichendes Suchkriterium der Gruppe B-Streptokokken gilt, wurden alle CAMP-positiven Streptokokken als Gruppe B Streptokokken zusammengefaßt. Somit verbleiben nach ihren biologischen Merkmalen noch 5 Streptokokken-Gruppen:

1. äS	= Aeskulinspaltende Streptokokken
2. SC+, hSC+, vSC+	= Gruppe B-Streptokokken
3. SC-	= ohne Hämolyse, ohne Vergrünung, CAMP neg.
4. hSC-	= mit Hämolyse, CAMP neg.
5. vSC-	= mit Vergrünung, CAMP neg.

Da es als wesentliche Aufgabe dieser Arbeit galt, ein möglichst objektives Bild über die Sensibilitäts- bzw. Resistenzlage euterpathogener Streptokokken zu ermitteln, wurde von einem Tierbestand jeweils nur ein Streptokokkenstamm mit gleichen biologischen Merkmalen ausgewählt.
Nach Reinzüchtung und Klassifizierung der Streptokokkenstämme wurden diese in Nährbouillon überimpft. Es fand Standard I Nährbouillon (Merck) Verwendung.

Zusammensetzung:	g/l
Spezial Pepton	15,6
Spezial Hefeextrakt	2,8
Natriumchlorid	5,6
Traubenzucker	1,0
pH	7,4

Je Reagenzglas wurden 5 ml Bouillon abgefüllt, mit Zellulosestopfen verschlossen und 20 Minuten bei 1,5 atü im Autoklaven sterilisiert. Die beimpfte Bouillon wurde bei einer Temperatur von 37° C 18 bis 24 Stunden bebrütet. Nach anfänglicher Trübung bildet sich gegen Ende der Bebrütungszeit unter der klaren Bouillon ein deutlicher Bodensatz, der sich meist schleimig-schlierig, zuweilen aber auch bröckelig aufschütteln läßt. Die aufgeschüttelte Streptokokken-Suspension wurde mittels eines sterilen Wattetupfers auf die Test-Agarplatte überimpft. Nach anfänglichen Versuchen, bei denen mit einem sterilen Glasspatel 0,05 ml Bouillon-Bakterien-Suspension auf der Agaroberfläche verteilt wurden, war das Wachstum nach der Bebrütung auf den einzelnen Platten so unterschiedlich, daß diese Beimpfungsmethode zugunsten des Wattetupfers aufgegeben wurde. Zur Beimpfung wurde jeweils 1 Tupfer aus der sterilen Aluhülle entnommen, und die untere Kuppe wurde kurz in die aufgeschüttelte Streptokokken-Suspension getaucht. Durch kapilläre Verteilung der Flüssigkeit war der Tupfer zur Beimpfung leicht angefeuchtet. Hiermit wurde nun die Agarplatte ganz bestrichen.

In einem Versuch wurden:

"Standard I Agar" (Merck) mit und ohne Zusatz von 5 % defibriniertem und gewaschenem Rinderblut
"Tryptose Blood Base" (Difco)

sowie "Bacto Antibiotic Medium" (Difco)

getestet. Nach Bebrütungszeiten von 24 Stunden zeigten Platten ohne Blut kein oder nur sehr spärliches Wachstum. Mit Zusatz von gewaschenem Blut war ein besseres Wachstum zu verzeichnen, jedoch etwa 1/5 der Platten war so schwach bewachsen, daß eine Beurteilung nicht möglich war.

Als Kulturmedium erwies sich "Bacto Antibiotic Medium" (Difco) mit einem Zusatz von 6 % defibriniertem, nicht gewaschenem Rinderblut als gut geeignet. Das "Bacto Antibiotic Medium" (Difco) wird empfohlen zum Antibiotica-Nachweis in biologischen Flüssigkeiten (Milch, Blut, Serum) mit dem Lochtestverfahren.

Zusammensetzung:	g/l
Bacto Beef Extract	1,5
Bacto Yeast Extract	3,0
Bacto Casitone (Casein-Pepton)	4,0
Bacto Peptone	6,0
Bacto Dextrose	1,0
Bacto Agar	15,0
pH	6,6

Da das pH des Antibiotica-Agars leicht im sauren Bereich liegt, kommt es nach Zusatz des Blutes spontan zu einer Hämolyse. Der Agar erhält ein rotlackfarbenes Aussehen. Nach Zusatz des Blutes wurde ein pH von 7,0 - 7,1 festgestellt. Die Versuchsergebnisse wurden durch eine geringfügige Verschiebung des pH-Wertes nicht beeinträchtigt.

60 Stämme (Tagebuch Nr. 107 - 167) wurden gleichzeitig auf Bacto Antibiotic Medium (Difco) mit Blut und auf DST Agar (Oxoid) ohne Blutzusatz getestet. Der DST Agar (Oxoid) wird speziell empfohlen für den Antibiotica-Sensibilitätstest mit dem Blättchendiffusionsverfahren.

Zusammensetzung:	g/l
Proteose Pepton (Oxoid L 46)	10,00
Kalbfleischextrakt (Trockensubst.)	10,00
Dextrose	2,00
Natriumchlorid	3,00
Dinatriumphosphat	2,00
Natriumacetat	1,00
Adeninsulfat	0,01
Guaninhydrochlorid	0,01
Uracil	0,01
Xanthin	0,01
Ionagar No. 2 (Oxoid L 12)	12,00
pH	7,4

Bei den 60 getesteten Stämmen konnten gravierende Abweichungen der Hemmhofdurchmesser nicht festgestellt werden.
42 % aller Hemmhöfe wiesen keine Abweichung auf,
53 % aller Hemmhöfe zeigten eine Abweichung von ± 1 mm,
5 % aller Hemmhöfe zeigten eine Abweichung von ± 2 mm.
Bei allen Stämmen, die Resistenz aufwiesen, war das Wachstum der Streptokokken bis an das Blättchen heran zu beobachten.
Der Agar wurde auf einem waagerechten Tisch in Petrischalen von ca. 10,5 cm Innendurchmesser ausgegossen. Von je 400 cm^3 Agar wurden jeweils 25 - 28 Platten gegossen. Das entspricht einer Schichtdicke von ca. 2 mm. Die gegossenen Platten konnten einige Tage im Kühlschrank vorrätig gehalten werden, maximal jedoch 7 Tage, da sie sonst zu sehr austrockneten und die Diffusionsverhältnisse verändert waren. Nach Beimpfen der Testplatte wurden sofort die antibioticahaltigen Testblättchen unter leichtem Druck mit steriler Pinzette ausgelegt.

Es wurden insgesamt 1.037 Stämme gegen 6 Antibiotica getestet. Dabei handelte es sich um die Antibiotica:

	Antibioticum	Konzentration je Blättchen	Herstellerfirma
1	Penicillin	2 I.E.	Difco
2	Streptomycin	10 mcg	"
3	Chloromycetin	5 mcg	"
4	Tetracyclin	5 mcg	"
5	Erythromycin	2 mcg	"
6	Cloxacillin	5 mcg	Beecham Laboratories

Außerdem wurde bei 694 Stämmen das Antibioticum Oxacillin (Fa. Bayer Leverkusen) in einer Konzentration von 10 mcg/Tablette geprüft. Bei 240 Stämmen wurde das Antibioticum Lincomycin (Fa. Upjohn) getestet in einer Konzentration von 10 mcg/Blättchen.
Alle hier benutzten Antibiotica standen in Form von Papierscheiben gleichen Durchmessers zur Verfügung mit Ausnahme des Antibioticums Oxacillin, welches von der Firma Bayer Leverkusen in Tablettenform geliefert wird. Weder aus den beigefügten Anleitungen in der Verpakkung der Firma Difco noch aus dem "Difco Manual (42)" sind genaue Angaben zu entnehmen, in welcher chemischen Form die einzelnen Antibiotica in den Testblättchen vorliegen.

3. Beurteilung des Tests

Nach etwa 6 - 8 Stunden Bebrütungsdauer war in der Mehrzahl der Platten ein ausgeprägtes Wachstum mit scharf konturierten Hemmhöfen zu beobachten. Nach Anweisung der Firma Difco sollte "über Nacht bebrütet werden oder so lange, bis ausreichendes Wachstum deutliche Hemmhöfe erkennen läßt". In der Regel wurden die Platten über Nacht, d. h. ca. 15 - 18 Stunden bebrütet. Vergleichende Ablesungen nach 8, 15, 18 und 24 Stunden ergaben keine Unterschiede in der Größe der Hemmhofdurchmesser. Erst nach Bebrütungszeiten von mehr als 24 Stunden begann vom Rande des Hemmhofes ein geringfügiges Tiefenwachstum der Streptokokken, welches zu Fehldiagnosen führen konnte.
Die Hemmhofdurchmesser wurden mit dem Lineal gemessen und protokolliert. Die Beurteilung erfolgte bei allen Antibioticis, ausgenommen bei Lincomycin, nach folgendem Schlüssel:

a) Sensibel bei Hemmhofdurchmessern größer als 11 mm,
b) Mäßig sensibel bei Hemmhofdurchmessern von 7 - 11 mm,
c) Resistent Kein Hemmhof.

Bei dem Antibioticum Lincomycin erfolgte die Einordnung nach Maßgabe der Herstellerfirma Upjohn folgendermaßen:

a) Sensibel mehr als 20 mm Ø, entspricht weniger als 2 mcg/ml,
b) Mäßig sensibel 16 - 20 mm Ø, entspricht 2 - 6 mcg/ml,
c) Resistent Hemmhofdurchmesser weniger als 16 mm, entspricht mehr als 6 mcg/ml.

4. Serologische Gruppendifferenzierung

Streptokokkenstämme mit Resistenz gegen Penicillin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin, Cloxacillin und Oxacillin wurden serologisch auf ihre Gruppenzugehörigkeit untersucht.

a) Sera

Präzipitierende Streptokokken-Anti-Sera sind von den Behring-Werken in lyophilisierter Form von 13 verschiedenen Gruppen zu beziehen. Es sind die Gruppen: A, B, C, D, E, F, G, H, K, L, N, P, Q. Die Herstellung erfolgt durch Immunisierung von Kaninchen mit den entsprechenden Streptokokken-Spezies. Die Seren sind auf Aktivität und Gruppenspezifität geprüft. Die Trockensera sind in sterile Fläschchen abgefüllt, welche über längere Zeit haltbar sind. Bei Bedarf wird der Inhalt mit 1 ml keimfreiem Aqua dest. aufgenommen.

b) Extraktherstellung nach FULLER (67):

Die Sera der Behring-Werke sind eingestellt auf Präzipitation mit Streptokokkenextrakten nach FULLER. Diese werden folgendermaßen hergestellt:

Inkubation der Bakterien in 10 ml einer 1 %igen Glucose-Bouillon bei 37° C über 18 - 24 Stunden.

Abzentrifugieren der Zellen, Verwerfen des Überstandes.

Einmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung, Verwerfen des Überstandes.

Zugabe von 0,3 ml Formamid.

Inkubation des Gemisches bei 160° C im Oelbad über 15 Minuten (dadurch wird die gruppenspezifische Substanz vom Eiweißkörper getrennt).

Abkühlung auf Zimmertemperatur, Zugabe von 0,15 ml Salzsäurealkohol (5 ml n/1 HCl auf 95 ml Äthanol 95 %ig). Dadurch werden die Proteine ausgefällt, die bei der Gruppendifferenzierung stören.
Zentrifugieren der Suspension, Verwerfen des Niederschlags, Überstand dekantieren und mit 0,5 - 0,8 ml Aceton versetzen, bis deutliche Trübung eintritt.
Zentrifugieren, Verwerfen des Überstandes. Niederschlag in 0,5 - 1,0 ml physiologischer Kochsalzlösung auflösen.
Mit 1 %iger Natriumcarbonatlösung neutralisieren. Vorsicht! Bei alkalischem pH sind Kreuzreaktionen mit anderen Gruppen möglich.

c) Durchführung des Tests
Mit einer langausgezogenen Glaskapillare werden 3 - 4 Tropfen aller 13 Antisera in 4 - 5 cm lange Präzipitationsröhrchen mit einer lichten Weite von 3 - 4 mm einpipettiert. Unter Schräghalten des Röhrchens werden 3 - 4 Tropfen des hergestellten Extraktes überschichtet.

d) Befundwertung
Im Falle einer gruppenspezifischen Reaktion bildet sich an der Berührungsstelle von Serum und Extrakt ein scharf konturierter heller Präzipitationsring. Die Reaktion tritt meist innerhalb einer Minute ein.

III. Ergebnisse

In der Zeit vom 18. Juni 1969 bis 1. Dezember 1970 wurden mir 1.160 Streptokokkenstämme übergeben.
15 Stämme erwiesen sich als andere Erreger als Streptokokken; 23 Stämme zeigten beim Versuch der Reinzüchtung auf Edward's Agar kein Wachstum.
85 Stämme wurden bei der Durchsicht der Ergebnisse ausgeschieden, da bereits ein Stamm gleicher Wuchsform aus der gleichen Herde getestet wurde.
Somit gelangten 1.037 Streptokokkenstämme aus 1.037 Euterviertel von 835 Milchviehbeständen zur Auswertung.
Alle 1.037 Stämme wurden auf Sensibilität gegen die 6 Antibiotica: Penicillin, Streptomycin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin und Cloxacillin getestet. Bei 240 Stämmen wurde Lincomycin als 7. Antibioticum mitgetestet; bei 694 wurde Oxacillin als 7. Antibioticum mitgetestet.

1. Resistenz und mäßige Sensibilität des undifferenzierten Untersuchungsmaterials

Der besseren Übersicht wegen sind die Ergebnisse in der folgenden Tabelle (Tab. 1) zusammengestellt. Aus dieser ist zu entnehmen, wieviel euterpathogene Streptokokken auf Empfindlichkeit gegen die verschiedenen 8 Antibioticis untersucht wurden und wieviel jeweils empfindlich, mäßig sensibel oder resistent waren. Die Zusammenstellung gibt einmal die absoluten Werte sowie deren Anteil in Prozent an. Bei dieser Gesamtübersicht wurde das biologische Verhalten der Streptokokken sowie deren Herkunft und serologische Gruppenzugehörigkeit nicht berücksichtigt.

Tabelle 1

Verteilung von sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokken des gesamten Untersuchungsmaterials bei 8 verschiedenen Antibioticis

AB	Total	Sensibel		Mäßig sensibel		Resistent	
	100 %	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
P	1.037	1.020	98,36	4	0,39	13	1,25
S	1.037	474	45,71	226	21,79	337	32,50
Ch	1.037	1.019	98,26	7	0,68	11	1,06
Te	1.037	927	89,39	46	4,44	64	6,17
E	1.037	1.008	97,20	13	1,25	16	1,54
Cx	1.037	1.015	97,88	7	0,68	15	1,45
Li	240	163	67,92	19	7,92	58	24,17
Ox	694	680	97,98	6	0,86	8	1,15

Zeichenerklärung für Tab. 1 und Abb. 3a - 3c:
P = Penicillin, S = Streptomycin, Ch = Chloromycetin, Te = Tetracyclin, E = Erythromycin, Cx = Cloxacillin, Li = Lincomycin, Ox = Oxacillin

Die Abbildungen 3a - 3c sollen der Veranschaulichung der Ergebnisse dienen. Wegen der unterschiedlichen Resistenz bei den Antibioticis Penicillin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin, Cloxacillin und Oxacillin gegenüber Streptomycin und Lincomycin werden für die Anti-

biotica mit geringer und mit höherer Resistenz verschiedene Darstellungen gewählt. Für die Gruppe mit geringer Resistenz wird ein Säulendiagramm abgebildet, aus dem der Anteil an resistenten und mäßig empfindlichen Streptokokken ersichtlich ist. Für die Antibiotica mit hoher Resistenz wird je eine Kreisdarstellung gewählt, wobei der Vollkreis die gesamte untersuchte Gruppe repräsentiert und die Anteile der sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokken je einen prozentualen Sektor einnehmen.

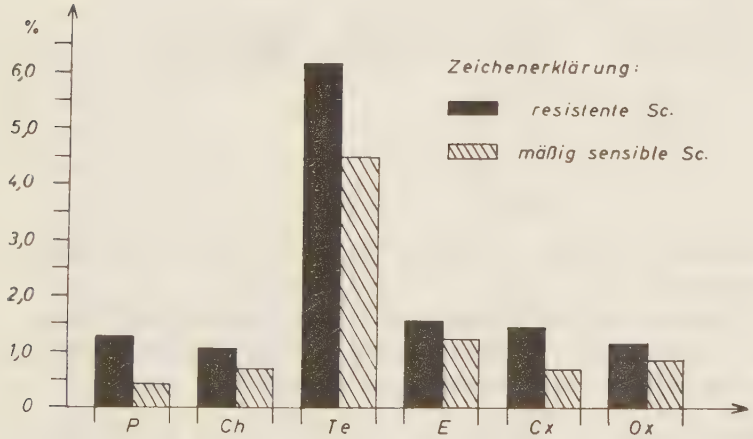


Abb.: 3a Resistente u. mässig sensible Streptokokken (in %) bei Antibioticis mit geringer Resistenzquote.

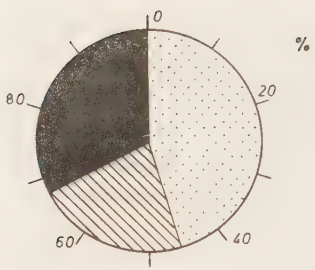


Abb.: 3b Streptomycinempfindlichkeit von 1037 Sc.

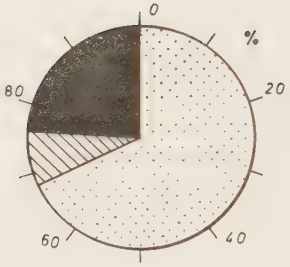


Abb.: 3c Lincomycinempfindlichkeit von 240 Sc.

Zeichenerklärung:

sensible Sc. *mäßig sensible Sc.* *resistente Sc.*

2. Verteilung von einfach und mehrfach resistenten bzw. mäßig sensiblen Streptokokken

Die folgenden drei Antibiogramme sollen eine Übersicht der Einfach- und Mehrfachresistenz wiedergeben. Parallel dazu wird eine Verteilung der mäßg sensiblen Streptokokkenstämme dargestellt.

Das untersuchte Material gliedert sich nach Anordnung des Versuches in drei Gruppen:

Gruppe 1: Resistenztest von 103 Stämmen
entsprechend 9,93 % des Gesamtmaterials
gegen die Antibiotica Penicillin, Streptomycin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin und Cloxacillin.

Gruppe 2: Resistenztest von 240 Stämmen
entsprechend 23,14 % des Gesamtmaterials
gegen die 6 Antibiotica aus Gruppe 1 sowie
gegen das Antibioticum Lincomycin.

Gruppe 3: Resistenztest von 694 Stämmen
entsprechend 66,92 % des Gesamtmaterials
gegen die 6 Antibiotica in Gruppen 1 und 2
sowie gegen das Antibioticum Oxacillin.

Analog dazu wurde für jede Gruppe je ein eigenes Antibiogramm erstellt, um gleichzeitiges Vorhandensein von mäßiger Sensibilität und Resistenz darzustellen.

Aus der Gruppe 1 zeigten von 103 getesteten Stämmen 63 = 61,17 % Resistenz gegen ein oder mehrere Antibiotica.
Davon waren 51 Stämme = 80,95 % resistent gegen 1 Antibioticum,
9 Stämme = 14,29 % resistent gegen 2 Antibiotica,
3 Stämme = 4,76 % resistent gegen 3 Antibiotica.

Bei der Einfachresistenz entfallen auf

Penicillin	1 Stamm	= 1,59 %,
Streptomycin	45 Stämme	= 71,43 %,
Tetracyclin	3 Stämme	= 4,76 %,
Erythromycin	2 Stämme	= 3,17 %.

Bei der Doppelresistenz entfallen auf

Penicillin und Streptomycin	1 Stamm	= 1,59 %,
Penicillin und Cloxacillin	1 Stamm	= 1,59 %,
Streptomycin und Cloxacillin	2 Stämme	= 3,17 %,
Streptomycin und Tetracyclin	1 Stamm	= 1,59 %,
Chloromycetin und Tetracyclin	2 Stämme	= 3,17 %,
Tetracyclin und Erythromycin	2 Stämme	= 3,17 %.

Bei der Dreifachresistenz entfallen auf

Penicillin, Streptomycin und Tetracyclin	2 Stämme	= 3,17 %,
Penicillin, Streptomycin und Cloxacillin	1 Stamm	= 1,59 %.

Von den 103 Streptokokkenstämmen wiesen 13 Stämme = 12,62 % mäßige Sensibilität auf gegenüber einem Antibioticum und 1 Stamm = 0,97 % gegenüber zwei Antibioticis.
Bei den einfach mäßig sensiblen Streptokokken entfallen auf

Streptomycin	9 Stämme	= 64,29 %,
Tetracyclin	1 Stamm	= 7,14 %,

Erythromycin 1 Stamm = 7,14 %,
Cloxacillin 2 Stämme = 14,29 %.

Ein Stamm = 7,14 % war gegen Chloromycetin und Tetracyclin mäßig empfindlich.

7 der 14 schwach sensiblen Erregerstämme zeigten gleichzeitig Resistenz gegenüber einem oder mehreren Antibioticis.

33 Stämme = 32,4 % waren gegen alle 6 getesteten Antibiotica sensibel.

Antibiogramm Gruppe 1a:

Verteilung von einfach und mehrfach resistenten Streptokokken

Resistent		Resistent gegen						
Zahl	%	P	S	Ch	Te	E	Cx	O
45	71,43		+					
1	1,59	+						
3	4,76				+			
2	3,17					+		
1	1,59	+	+					
1	1,59	+					+	
1	1,59		+		+			
2	3,17		+				+	
2	3,17			+	+			
2	3,17				+	+		
1	1,59	+	+				+	
2	3,17	+	+		+			
63	100,00	6	52	2	10	4	4	

Antibiogramm Gruppe 1b:

Verteilung von resistenten und mäßig sensiblen Streptokokkenstämmen

Resistent		Mäßig sensibel und resistent gegen						Mäßig sensibel	
Zahl	%	P	S	Ch	Te	E	Cx	Zahl	%
42			+						
1	71,43		+		o			1	7,14
2			+				o	2	14,29
1	1,59	+							
3	4,76				+				
2	3,17					+			
1	1,59	+	+						
1	1,59	+					+		
1	1,59		+		+				
1	3,17		+	o	o		+	1	7,14
1			+			o	+	1	7,14
1	3,17		o	+	+			1	7,14
1				+	+				
1	3,17		o		+	+		1	7,14
1					+	+			
1	1,59	+	+				+		
2	3,17	+	+		+				
			o					7	50,00
63	100,00		9	1	2	1	2	14	100,00

Die Gruppe 2 umfaßt 240 getestete euterpathogene Streptokokken. Von diesen zeigten 147 Stämme = 61,25 % Resistenz gegen ein oder mehrere Antibiotica.

Davon waren 108 Stämme = 73,47 % gegen 1 Antibioticum resistent,
26 Stämme = 17,69 % gegen 2 Antibiotica resistent,
11 Stämme = 7,48 % gegen 3 Antibiotica resistent,
1 Stamm = 0,68 % gegen 4 Antibiotica resistent,
1 Stamm = 0,68 % gegen 5 Antibiotica resistent.

Bei der Einfachresistenz entfallen auf

Penicillin	1 Stamm	= 0,68 %,
Streptomycin	73 Stämme	= 49,66 %,
Chloromycetin	2 Stämme	= 1,36 %,
Tetracyclin	5 Stämme	= 3,40 %,
Cloxacillin	1 Stamm	= 0,68 %,
Lincomycin	26 Stämme	= 17,69 %.

Bei der Doppelresistenz entfallen auf

Penicillin und Lincomycin	1 Stamm	= 0,68 %,
Streptomycin und Tetracyclin	7 Stämme	= 4,76 %,
Streptomycin und Lincomycin	2 Stämme	= 1,36 %,
Tetracyclin und Lincomycin	11 Stämme	= 7,48 %,
Erythromycin und Lincomycin	4 Stämme	= 2,72 %,
Cloxacillin und Lincomycin	1 Stamm	= 0,68 %.

Bei der Dreifachresistenz entfallen auf

Streptomycin, Tetracyclin und Lincomycin	3 Stämme	= 2,04 %,
Streptomycin, Cloxacillin und Lincomycin	3 Stämme	= 2,04 %,
Tetracyclin, Erythromycin und Lincomycin	4 Stämme	= 2,72 %,
Tetracyclin, Cloxacillin und Lincomycin	1 Stamm	= 0,68 %.

1 Streptokokkenstamm = 0,68 % zeigte Vierfachresistenz gegen Penicillin, Erythromycin, Cloxacillin und Lincomycin.

1 Streptokokkenstamm = 0,68 % zeigte Fünffachresistenz gegen Streptomycin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin und Lincomycin.

Mäßig empfindlich gegenüber einem oder mehreren Antibioticis erwiesen sich 54 Streptokokkenstämme = 22,50 %.

Bei den einfach mäßig sensiblen Streptokokken entfallen auf

Streptomycin	28 Stämme	= 51,85 %,
Tetracyclin	2 Stämme	= 3,70 %,
Erythromycin	3 Stämme	= 5,56 %,
Cloxacillin	2 Stämme	= 3,70 %,
Lincomycin	13 Stämme	= 24,07 %.

Mäßige Empfindlichkeit gegen zwei Antibiotica, und zwar gegen Streptomycin und Lincomycin, ließ sich bei 6 Stämmen = 11,11 % feststellen.

29 der 54 mäßig sensiblen Stämme = 53,7 % zeigten gleichzeitig Resistenz gegenüber einem oder mehreren Antibioticis.

68 Stämme = 28,33 % der Gruppe 2 waren bei allen 7 getesteten Antibioticis sensibel.

Antibiogramm Gruppe 2a:

Verteilung von 147 resistenten Streptokokkenstämmen

Resistent		Resistent gegen						
Zahl	%	P	S	Ch	Te	E	Cx	Li
1	0,68	+						
73	49,66		+					
2	1,36			+				
5	3,40				+			
1	0,68						+	
26	17,69							+
1	0,68	+						+
7	4,76		+		+			
2	1,36		+					+
11	7,48				+			+
4	2,72					+		+
1	0,68						+	+
3	2,04		+		+			+
3	2,04		+				+	+
4	2,72				+	+		+
1	0,68				+		+	+
1	0,68	+				+	+	+
1	0,68		+	+	+	+		+
147	100,00	3	89	3	32	10	7	58

Antibiogramm Gruppe 2b:

Verteilung von 147 resistenten und 54 mäßig sensiblen Streptokokkenstämmen

Resistent		Mäßig sensibel und resistent gegen							Mäßig sensibel	
Zahl	%	P	S	Ch	Te	E	Cx	Li	Zahl	%
1	0,68	+								
66			+							
5			+					o	5	9,26
1	49,66		+				o		1	1,85
1			+			o			1	1,85
1	1,36			+						
1				+				o	1	1,85
3			o		+				3	5,56
1	3,40				+					
1			o		+			o	1	1,85
1	0,68						+	o	1	1,85
17								+		
8	17,69		o					+	8	14,81
1					o			+	1	1,85
1	0,68	+						+		
3			+		+					
3	4,76		+		+			o	3	5,56
1			+		+	o			1	1,85
2	1,36		+					+		
7					+			+		
2	7,48		o		+			+	2	3,70
1					+	o		+	1	1,85
1					+		o	+	1	1,85
3	2,72					+		+		
1			o			+		+	1	1,85
1	0,68						+	+		
3	2,04		+		+			+		
3	2,04		+				+	+		
4	2,72				+	+		+		
1	0,68				+		+	+		
1	0,68	+				+	+	+		
1	0,68		+	+	+	+		+		
			o						14	25,92
					o				1	1,85
								o	3	5,56
			o					o	5	9,26
147	100,00		34		2	3	2	19	54	100,00

Die Gruppe 3 umfaßt 694 getestete euterpathogene Streptokokkenstämme. Von diesen zeigten 222 Stämme = 31,99 % Resistenz gegen ein oder mehrere Antibiotica.

Einfachresistenz wiesen 208 Stämme auf = 93,69 % der resistenten Stämme, die sich folgendermaßen auf die 7 verschiedenen Antibioticis verteilen:

Resistent gegen Penicillin	2 Stämme =	0,90 % der res. Stämme
Streptomycin	187 Stämme =	84,23 %
Chloromycetin	1 Stamm =	0,45 %
Tetracyclin	11 Stämme =	4,95 %
Erythromycin	1 Stamm =	0,45 %
Cloxacillin	0 Stämme =	0,00 %
Oxacillin	6 Stämme =	2,70 %

9 Streptokokkenstämme = 4,05 % mit Doppelresistenz wurden ermittelt, die sich wie folgt verteilen:

Resistent gegen		
Penicillin und Tetracyclin	1 Stamm =	0,45 %
Streptomycin und Tetracyclin	5 Stämme =	2,25 %
Chloromycetin und Tetracyclin	2 Stämme =	0,90 %
Tetracyclin und Cloxacillin	1 Stamm =	0,45 %

Gleichzeitige Resistenz gegenüber 3 der 7 getesteten Antibioticis zeigten 4 Streptokokkenstämme = 1,80 %:

Resistent gegen		
Streptomycin, Chloromycetin und Tetracyclin	2 Stämme =	0,90 %
Streptomycin, Chloromycetin und Cloxacillin	1 Stamm =	0,45 %
Streptomycin, Cloxacillin und Oxacillin	1 Stamm =	0,45 %

Ein Streptokokkenstamm = 0,45 % der resistenten Stämme zeigte gleichzeitig Resistenz gegenüber Penicillin, Erythromycin, Cloxacillin und Oxacillin.

Mäßig sensibel gegen ein oder mehrere Antibiotica erwiesen sich in der Gruppe 3 227 Streptokokkenstämme = 32,71 % der 694 getesteten Stämme. Davon waren 203 Stämme = 89,43 % der mäßig Sensiblen gegen ein Antibioticum schwach empfindlich. Diese 203 Erreger verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Antibiotica:

Mäßige Empfindlichkeit gegen

Penicillin	4 Stämme	= 1,76 %
Streptomycin	163 Stämme	= 71,81 %
Chloromycetin	2 Stämme	= 0,88 %
Tetracyclin	27 Stämme	= 11,89 %
Erythromycin	4 Stämme	= 1,76 %
Cloxacillin	1 Stamm	= 0,44 %
Oxacillin	2 Stämme	= 0,88 %

Mäßige Empfindlichkeit gegen 2 Antibioticis gleichzeitig zeigten 22 Stämme = 9,69 % von 227 Streptokokkenstämmen:

Streptomycin und Chloromycetin	1 Stamm	= 0,44 %
Streptomycin und Tetracyclin	11 Stämme	= 4,85 %
Streptomycin und Erythromycin	2 Stämme	= 0,88 %
Streptomycin und Cloxacillin	1 Stamm	= 0,44 %
Streptomycin und Oxacillin	3 Stämme	= 1,32 %
Tetracyclin und Erythromycin	2 Stämme	= 0,88 %
Cloxacillin und Oxacillin	1 Stamm	= 0,44 %
Chloromycetin und Tetracyclin	1 Stamm	= 0,44 %

2 Streptokokkenkulturen = 0,88 % waren gegenüber 3 Antibioticis schwach empfindlich:

Streptomycin, Chloromycetin und Tetracyclin	1 Stamm	= 0,44 %
Streptomycin, Chloromycetin und Erythromycin	1 Stamm	= 0,44 %

Von den in Gruppe 3 getesteten 694 Streptokokken zeigten also
222 = 31,99 % Resistenz gegen 1 oder mehrere Antibiotica,
227 = 32,71 % mäßige Empfindlichkeit,
wobei von den 227 Kulturen wieder 24 Stämme = 3,46 % gleichzeitig Resistenz gegen 1 oder mehrere andere Antibiotica aufwiesen.
203 Stämme = 29,25 % der Gruppe 3 wiesen also nur mäßige Empfindlichkeit ohne Resistenz gegenüber einem oder mehreren Antibioticis auf.
Die restlichen 269 Stämme = 38,76 % der Gruppe 3 waren gegenüber allen getesteten Antibiotica sensibel.

Antibiogramm Gruppe 3a:

Verteilung von 222 resistenten Streptokokkenstämmen

Resistent		Resistent gegen						
Zahl	%	P	S	Ch	Te	E	Cx	O
2	0,90	+						
187	84,23		+					
1	0,45			+				
11	4,95				+			
1	0,45					+		
6	2,70							+
1	0,45	+			+			
5	2,25		+		+			
2	0,90			+	+			
1	0,45				+		+	
2	0,90		+	+	+			
1	0,45		+	+			+	
1	0,45		+				+	+
1	0,45	+				+	+	+
222	100,00	4	196	6	22	2	4	8

Antibiogramm Gruppe 3b:

Verteilung von 222 resistenten und 227 mäßig sensiblen Streptokokkenstämmen

Resistent		Mäßig sensibel und resistent gegen							Mäßig sensibel	
Zahl	%	P	S	Ch	Te	E	Cx	O	Zahl	%
1	0,90	+	o					o	1	0,44
1		+	o	o	o				1	0,44
179			+							
7	84,23		+		o				7	3,08
1			+	o	o				1	0,44
1	0,45		o	+		o			1	0,44
7					+					
2	4,95		o		+				2	0,88
1					+			o	1	0,44
1			o	o	+	o			1	0,44
1	0,45	o				+			1	0,44
3								+		
2	2,70		o					+	2	0,88
1							o	+	1	0,44
1	0,45	+	o		+		o		1	0,44
3			+		+					
2	2,25		+		+	o			2	0,88
1				+	+					
1	0,90	o		+	+				1	0,44
1	0,45				+	o	+		1	0,44
2	0,90		+	+	+					
1	0,45		+	+			+			
1	0,45		+				+	+		
1	0,45	+				+	+	+		
		o							2	0,88
			o						159	70,04
				o					2	0,88
					o				20	8,81
						o			1	0,44
								o	1	0,44
			o	o					1	0,44
			o		o				11	4,85
			o			o			1	0,44
			o					o	2	0,88
					o	o			2	0,88
							o	o	1	0,44
222	100,00	4	183	6	42	9	3	6	227	100,00

3. Abhängigkeit der Resistenzlage von der Wuchsform

Als nächstes stellt sich die Frage, ob bei diesem Test eine Relation zwischen den biologischen Merkmalen der Streptokokken und deren Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Antibioticis nachzuweisen ist. In den folgenden Tabellen (Tab. 2a - 2h) sind die Streptokokkenstämme nach ihrem biologischen Verhalten in 5 Gruppen gesondert aufgeführt. Für jede Gruppe ist die Empfindlichkeit gegen alle getesteten Antibiotica nach den Kriterien sensibel, mäßig sensibel und resistent ersichtlich. Nach dem Wachstum auf der Edward's-Platte und nach dem CAMP-Phänomes wurden alle Streptokokken in 5 Gruppen unterteilt:

a) äS = Aeskulinspaltende Streptokokken
b) Gr. B = Alle CAMP positiven Streptokokken
c) SC - = CAMP negative Streptokokken ohne Hämolyse, ohne Vergrünung und ohne Aeskulinspaltung
d) hSC - = hämolysierende Streptokokken CAMP negativ
e) vSC - = vergrünende Streptokokken CAMP negativ

Die graphische Darstellung im Anschluß an die Tabelle soll der Veranschaulichung dienen (Abb. 4a - 4h). Für jede Wuchsform ist der prozentuale Anteil der resistenten (schwarz) und mäßig sensiblen Streptokokken (schraffiert) in Form von Säulen aufgetragen. Die durchgehend waagerechte Linie gibt die durchschnittliche Resistenz und die gestrichelte Linie die durchschnittliche mäßige Empfindlichkeit aller getesteten Streptokokken an. Aus Gründen der unterschiedlichen Resistenzlage konnte nicht in allen Abbildungen der gleiche Maßstab gewählt werden.

Bei den Wuchsformen, die eine deutliche Abweichung der Resistenzrate von den bei gleichmäßiger Verteilung zu erwartenden Werten zeigen, wurde ein statistisches Prüfverfahren eingeleitet. Zu diesem Zweck wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

a) Penicillin

Tab. 2a:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Penicillin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	433	41,76	421	97,23	2	0,46	10	2,31
Gr.B	290	27,97	287	98,97	1	0,34	2	0,69
SC -	70	6,75	70	100,00	0	0	1	0
hSC-	101	9,74	100	99,01	0	0	1	0,99
vSC-	143	13,79	142	99,03	1	0,07	0	0
Summe	1037	100,01	1.020	98,36	4	0,39	13	1,25

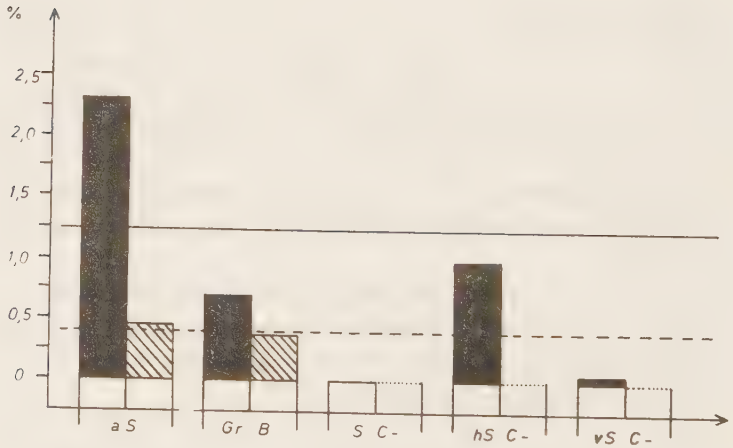


Abb.: 4 a *Gegen Penicillin resistente u. mässig sensible Sc. bei den versch. Wuchsformen.*

Zeichenerklärung für Abb.: 4a bis 4h:

resistente Sc. in % der Wuchsgruppe.

mässig sensible Sc. in % der Wuchsgruppe.

——— *Resistenz aller geprüften Sc. in %.*

----- *mässige Sensibilität aller geprüften Sc. in %.*

Unter der Voraussetzung, daß sich die 13 gegen Penicillin resistenten Stämme gleichmäßig über alle Wuchsformen verteilen, ergibt sich folgende Gegenüberstellung von absoluten Häufigkeiten und Erwartungswerten:

Wuchsform	absolute Häufigkeit	Erwartungswert
äS	10	5,43
Gr.B	2	3,64
SC -	0	0,88
hSC-	1	1,27
vSC-	0	1,79

Die Gruppe "äS" scheint eine deutlich höhere Resistenz gegen Penicillin aufzuweisen als die anderen Gruppen. Mittels χ^2 Test wird die Gruppe "äS" mit der Summe der übrigen Gruppen verglichen. Da der Stichprobenumfang beider Vergleichsgruppen unterschiedlich ist, errechnen sich die Erwartungswerte der Gruppe "äS":

$$e_j = \sum_{2}^{5} n \cdot \frac{h_j}{n_1}$$

Die Erwartungswerte der Gruppe "äS" errechnen sich also für sensibel, mäßig sensibel und resistent folgender maßen:

$$e_{\text{sensibel}} = 604 \cdot \frac{421}{433} = 587{,}27$$

$$e_{\text{mäßig sensibel}} = 604 \cdot \frac{2}{433} = 2{,}78$$

$$e_{\text{resistent}} = 604 \cdot \frac{10}{433} = 13{,}95$$

Es ergibt sich also folgende Gegenüberstellung von Erwartungswerten und absoluter Häufigkeit, die mittels χ^2 Test verglichen werden:

	absolute Häufigkeit Gruppe äS		Erwartungswert Gruppen 2 - 5	
sensibel	599		587,27	
mäßig sensibel	2	5	2,78	16,73
resistent	3		13,96	

Da die Gruppe "mäßig sensibel" einen Erwartungswert ≥ 5 hat, wird diese mit der Gruppe "resistent" zusammengefaßt.

Nach der Formel (KREYSZIG (109)):

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^{k} \frac{(b_j - e_j)^2}{e_j}$$

errechnet sich das Chi-Quadrat:

$$\chi^2 = \frac{(599 - 587{,}27)^2}{587{,}27} + \frac{(5 - 16{,}73)^2}{16{,}73} = 8{,}46$$

In diesem Falle beträgt die Anzahl der Klassen K = 2, die Anzahl der Freiheitsgrade FG = K-1 = 1.

Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % beträgt der Tabellenwert

$$c = 3{,}84$$

Also ist: $\chi^2 = 8{,}46 > c = 3{,}84$.

Das Testergebnis bestätigt die Annahme, daß die Verteilung der sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokken bei der Wuchsform äskulinapaltende (äS) abweicht von der in den anderen Gruppen. Es ist also nachgewiesen, daß Penicillin bei aeskulinspaltenden Streptokokken signifikant weniger wirksam ist als bei Streptokokken anderer Wuchsformen.

b) Streptomycin

Tab. 2b:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Streptomycin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	433	41,76	204	47,11	80	18,48	149	34,41
Gr.B	290	27,97	74	25,52	77	26,55	139	47,93
SC-	70	6,75	36	51,43	17	24,29	17	24,29
hSC-	101	9,74	62	61,39	23	22,77	16	15,84
vSC-	143	13,79	98	68,53	29	20,28	16	11,19
Summe	1037	100,01	474	45,71	226	21,79	337	32,50

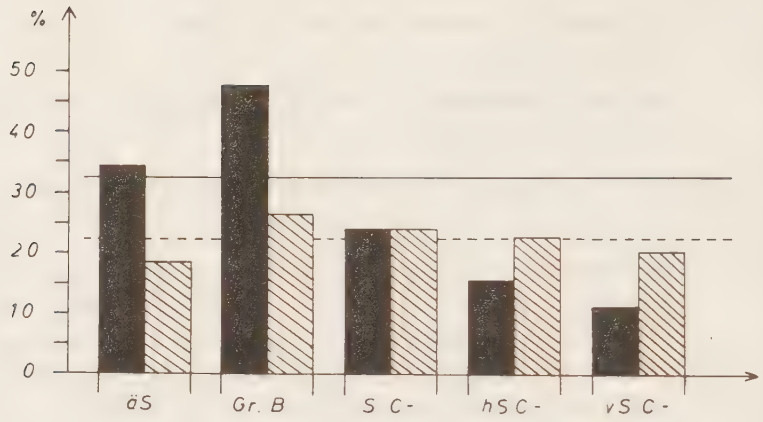


Abb.: 4 b *Gegen Streptomycin resistente u. mässig sensible Sc. bei den verschiedenen Wuchsformen.*

In der vorläufigen Annahme, es läge bei allen unterschiedenen Wuchsformen gleiche Resistenzverteilung vor, stellen wir für alle Klassen die absoluten Häufigkeiten den Erwartungswerten gegenüber.

Wuchsform	absolute Häufigkeit	Erwartungswert
äS	149	140,73
Gr.B	139	94,26
SC -	17	22,75
hSC-	16	32,82
vSC-	16	46,47

Es fällt auf, daß die Streptokokken der Gruppe B eine starke Abweichung vom Erwartungswert zeigen. Wir errechnen wieder die Erwartungswerte (vergl. Test bei a) Penicillin) und erhalten folgende Gegenüberstellung von Wertepaaren:

	absolute Häufigkeit Gruppe B	Erwartungswert Gruppen 1, 3, 4, 5
sensibel	400	190,61
mäßig sensibel	149	198,34
resistent	198	358,04

Aus der Formel

$$\chi^2 = \frac{(400 - 190{,}61)^2}{190{,}61} + \frac{(149 - 198{,}34)^2}{198{,}34} + \frac{(198 - 358{,}04)^2}{358{,}04}$$

errechnet sich: $\chi^2 = 313{,}82$.

Bei FG = K = 3 - 1 = 2 Freiheitsgraden und einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ erhalten wir einen Tabellenwert

$$c = 5{,}99.$$

Also ist: $\chi^2 = 313{,}82 > c = 5{,}99$.

Die Verteilung von sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokken weicht also bei den Gruppe B-Stämmen gegenüber Streptomycin signifikant von denen der anderen Gruppe ab. Die erhöhte Resistenz der Gruppe B-Streptokokken gegen Streptomycin ist also höher als sie dem Zufall zugeschrieben werden kann.

c) Chloromycetin

Tab. 2c:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Chloromycetin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	433	41,76	422	97,46	5	1,15	6	1,39
Gr.B	290	27,97	287	98,97	1	0,34	2	0,69
SC -	70	6,75	70	100,00	0	0	0	0
hSC-	101	9,74	100	99,01	1	0,99	0	0
vSC-	143	13,73	140	97,90	0	0	3	2,1
Summe	1.037	100,01	1.019	98,26	7	0,68	11	1,06

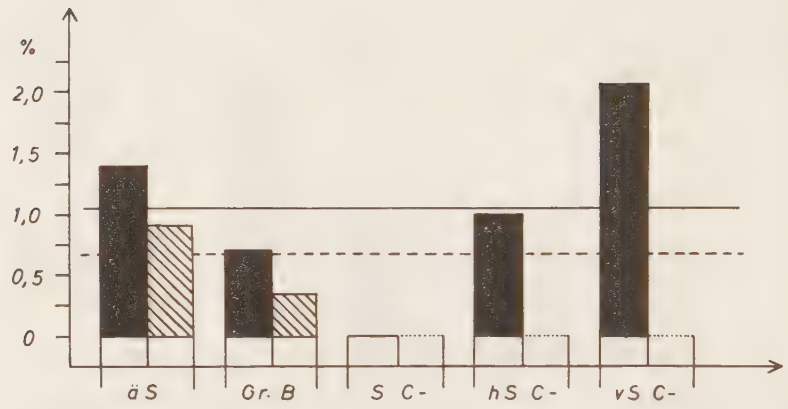


Abb.: 4c Gegen Chloromycetin resistente u. mässig sensible Sc. bei den verschiedenen Wuchsformen.

Obwohl die Anzahl der resistenten und mäßig empfindlichen Streptokokken gering ist, sollen doch zunächst die tatsächlichen Werte mit den Erwartungswerten verglichen werden in der Annahme, alle 11 resistenten Stämme verteilten sich gleichmäßig über alle Wuchsformen.

Wuchsform	absolute Häufigkeit	Erwartungswert
äS	6	4,59
Gr.B	2	3,08
SC-	0	0,72
hSC-	0	0,81
vSC-	3	1,51

Die gefundenen Werte scheinen nicht sehr von der theoretischen Verteilung abzuweichen. Dennoch soll geprüft werden, ob die Gruppe "äS" von der Summe der übrigen Gruppen abweicht. Es ergibt sich folgende Gegenüberstellung von Werten:

	absolute Häufigkeit Gruppe äS	Erwartungswert Gruppen 2 – 5
sensibel	597	588,66
mäßig sensibel	2	6,98
resistent	5	8,37

Keine Gruppe liegt in den Erwartungswerten unter der Zahl 5.
Es kann also folgende Rechnung aufgestellt werden:

$$\chi^2 = \frac{(597 - 588{,}66)^2}{588{,}66} + \frac{(2 - 6{,}98)^2}{6{,}98} + \frac{(5 - 8{,}37)^2}{8{,}37}$$

$$\chi^2 = 5{,}02$$

Der Tabellenwert liegt bei 2 Freiheitsgraden und einer Signifikanzzahl von $\alpha = 5\,\%$ bei

$$c = 5{,}99.$$

Also ist: $\chi^2 = 5{,}02 < c = 5{,}99.$

Die Verteilung von sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokken ist gegenüber Chloromycetin in der Gruppe Aeskulinspaltende (äS) wie in den übrigen Gruppen gleich. Die Abweichungen vom theoretischen Wert müssen zufälliger Art sein.

d) Tetracyclin

Tab. 2d:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Tetracyclin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	433	41,76	370	85,45	17	3,93	46	10,62
Gr.B	290	27,97	275	94,83	8	2,76	7	2,41
SC-	70	6,75	63	90,0	4	5,71	3	4,29
hSC-	101	9,79	82	81,19	16	15,84	3	2,97
vSC-	143	13,79	137	95,8	1	0,7	5	3,50
Summe	1.037	100,01	927	89,39	46	4,44	64	6,17

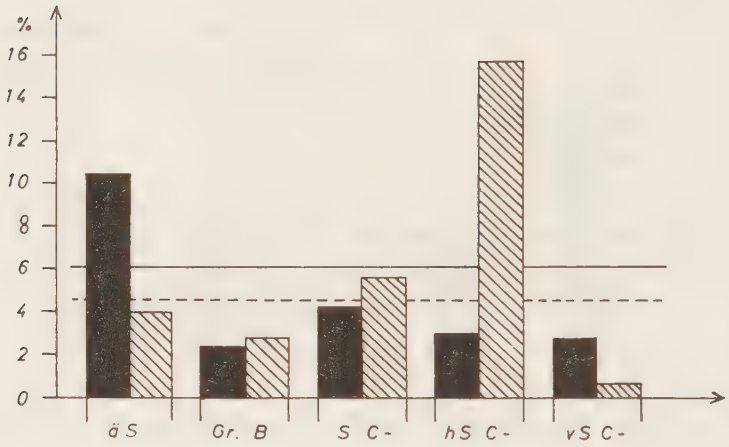


Abb.: 4d Gegen Tetracyclin resistente u. mässig sensible Sc. bei den verschiedenen Wuchsformen.

Es werden wiederum die theoretischen Werte bei gleichmäßiger Verteilung den gefundenen Resistenzhäufigkeiten gegenübergestellt:

Wuchsform	absolute Häufigkeit	Erwartungswert
äS	46	26,73
Gr.B	7	17,47
SC -	3	4,32
hSC-	3	6,27
vSC-	5	8,83

Aufgrund des Zahlenvergleiches ist zu vermuten, daß die Resistenzquote gegenüber Tetracyclin in der Gruppe "äS" höher ist als bei den anderen Gruppen.

Es lassen sich wieder folgende Wertepaare aufstellen:

	absolute Häufigkeit Gruppe äS	Erwartungswert Gruppen 2 - 5
sensibel	557	516,12
mäßig sensibel	29	23,71
resistent	18	64,17

Aus der Formel

$$\chi^2 = \frac{(557 - 516,12)^2}{516,12} + \frac{(29 - 23,71)^2}{23,71} + \frac{(18 - 64,17)^2}{64,17}$$

errechnet sich $\chi^2 = 37,63$.

Bei K - 1 = 2 Freiheitsgraden und einer Signifikanzzahl von α = 5 % ist der Tabellenwert

$$c = 5,99.$$

Also ist $\chi^2 = 37,63 > c = 5,99$.

Die Verteilung von sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokken gegenüber dem Antibioticum Tetracyclin weicht also in der Gruppe "äS" signifikant von der in den anderen Gruppen ab. Die erhöhte Resistenz der Wuchsform "Aeskulinspaltende (äS)" gegenüber den anderen Wuchsformen ist also nicht zufälliger Art, sondern statistisch nachgewiesen.

e) Erythromycin

Tab. 2e:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Erythromycin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	433	41,76	414	95,61	10	2,31	9	2,08
Gr.B	290	27,97	285	98,28	1	0,34	4	1,38
SC-	70	6,75	68	97,14	1	1,43	1	1,43
hSC-	101	9,74	101	100,0	0	0	0	0
vSC-	143	13,79	140	97,90	1	0,7	2	1,4
Summe	1.037	100,01	1.008	97,20	13	1,25	16	1,54

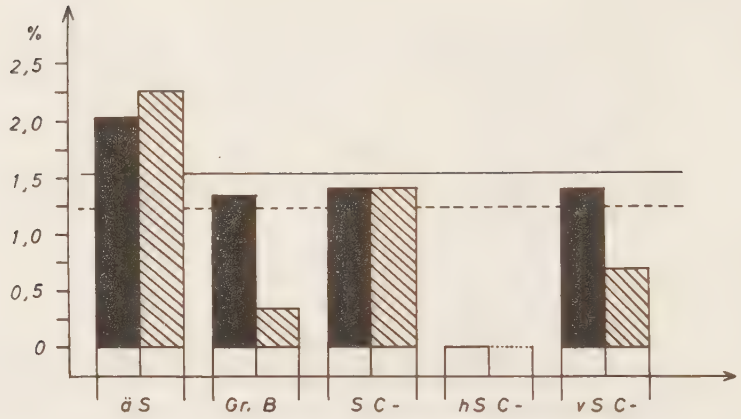


Abb. 4e Gegen Erythromycin resistente u. mässig sensible Sc. bei den verschiedenen Wuchsformen.

Um festzustellen, ob eine größere Resistenzhäufigkeit bei einer Wuchsform vorkommt, werden wieder die tatsächlichen Werte mit dem theoretischen Erwartungswerten bei gleichmäßiger Verteilung gegenübergestellt:

Wuchsform	absolute Häufigkeit	Erwartungswert
äS	9	6,68
Gr.B	4	4,48
SC -	1	1,08
hSC-	0	1,56
vSC-	2	2,21

Die Abweichungen scheinen nicht erheblich zu sein, lediglich in der Gruppe "äS" ist der Wert leicht erhöht. Deshalb soll diese Gruppe mit der Summe der übrigen Gruppen verglichen werden. Folgende absoluten Häufigkeiten stehen den Erwartungswerten gegenüber:

	absolute Häufigkeit Gruppe äS	Erwartungswert Gruppen 2 - 5
sensibel	594	577,48
mäßig sensibel	3	13,95
resistent	7	12,56

Nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{(594 - 577{,}48)^2}{577{,}48} + \frac{(3 - 13{,}95)^2}{13{,}95} + \frac{(7 - 12{,}56)^2}{12{,}56}$$

errechnet sich $\chi^2 = 11{,}53$

Bei K = 3 - 1 = 2 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ erhalten wir einen Tabellenwert von

$$c = 5{,}99$$

Also ist $\chi^2 = 11{,}53 > c = 5{,}99$.

Die oben geäußerte Vermutung, daß die erhöhte Resistenzquote der Gruppe "äS" zufällig sei, kann nicht bestätigt werden. Erythromycin zeigt also bei aeskulinspaltenden Streptokokken eine signifikant geringere Wirksamkeit als bei Streptokokken der anderen Wuchsformen.

f) Cloxacillin

Tab. 2f:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Cloxacillin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	433	41,76	412	95,15	6	1,39	15	3,46
Gr.B	290	27,97	289	99,66	1	0,34	0	0
SC-	70	6,75	70	100,00	0	0	0	0
hSC-	101	9,74	101	100,00	0	0	0	0
vSC-	143	13,79	143	100,00	0	0	0	0
Summe	1.037	100,01	1.015	97,88	7	0,68	15	1,45

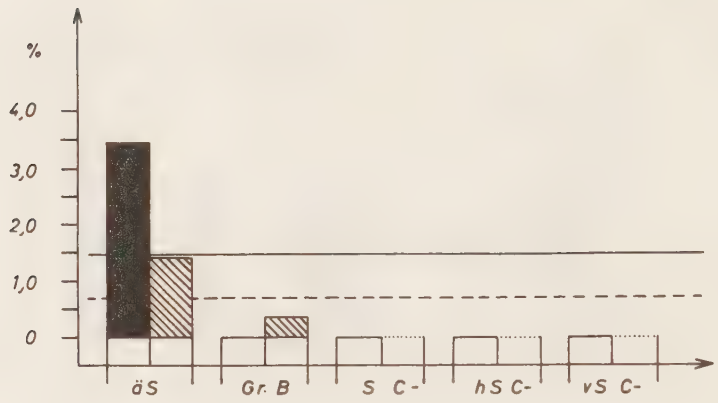


Abb.: 4f *Gegen Cloxacillin resistente u. mässig sensible Sc. bei den verschiedenen Wuchsformen.*

Tabelle und Diagramm lassen es als sicher erscheinen, daß sich die Resistenz bzw. mäßige Empfindlichkeit auf die Gruppe "äS" konzentrieren. Unter Verzicht auf eine Gegenüberstellung der tatsächlichen Resistenzwerte mit dem theoretischen Verteilungswerten soll obige Annahme mittels Chi-Quadrat Test erhärtet werden.
Folgende Werte von absoluter Häufigkeit und Erwartung stehen parallel:

	absolute Häufigkeit Gruppe äS	Erwartungswert Gruppen 2 - 5
sensibel	603	574,71
mäßig sensibel	1	8,40
resistent	0	20,90

Nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{(603 - 574{,}71)^2}{574{,}71} + \frac{(1 - 8{,}40)^2}{8{,}40} + \frac{(0 - 20{,}90)^2}{20{,}90}$$

errechnet sich $\chi^2 = 28{,}81$

Bei einer Signifikanzzahl von $\alpha = 5\ \%$ und bei 2 Freiheitsgraden erhalten wir einen Tabellenwert von

$$c = 5{,}99.$$

Also ist $\chi^2 = 28{,}81 > c = 5{,}99$.

Der Test bestätigt also die Vermutung, daß die erhöhte mäßige Sensibilität und die Resistenz gegenüber Cloxacillin in der Gruppe "Aeskulinspaltende (äS)" nicht nur zufällig, sondern statistisch signifikant ist.

g) Lincomycin

Tab. 2g:
Verteilung der Empfindlichkeit von 240 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Lincomycin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	144	60,00	78	54,17	16	11,11	50	34,72
Gr.B	51	21,25	47	92,16	1	1,96	3	5,88
SC -	4	1,67	3	75,00	1	25,00	0	0
hSC-	27	11,25	26	96,3	0	0	1	3,7
vSC-	14	5,83	9	64,29	1	7,14	4	28,57
Summe	240	100,00	163	67,92	19	7,92	58	24,17

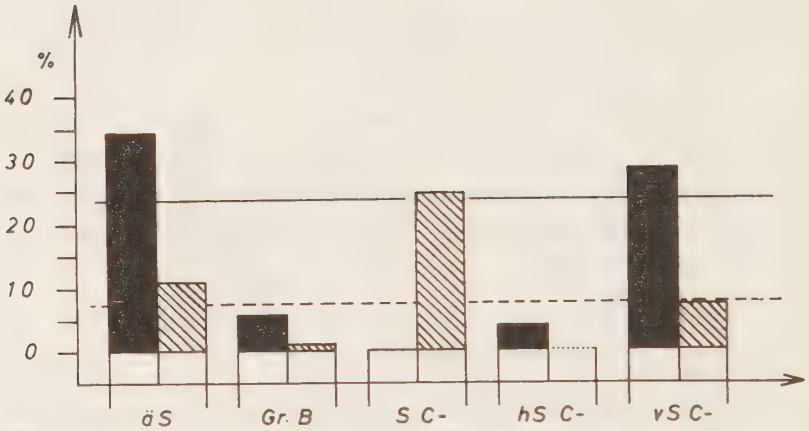


Abb.: 4g Gegen Lincomycin resistente u. mässig sensible Sc. bei den verschiedenen Wuchsformen.

Es fällt bereits in der Tabelle wie auch in der Abbildung die hohe Anzahl von mäßig sensiblen und resistenten Streptokokken in der Gruppe "äS" auf. Es soll die Verteilung von sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Stämmen in der Gruppe "Aeskulinspaltende (äS)" mit der Summe der anderen Wuchsformen mittels Chi-Quadrat Test geprüft werden.

Nach Berechnung der Erwartungszahlen ergibt sich folgende Gegenüberstellung von Werten:

	absolute Häufigkeit Gruppe äS	Erwartungswert Gruppen 2 - 5
sensibel	85	52,00
mäßig sensibel	3	10,67
resistent	8	33,33

Nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{(85 - 52)^2}{52} + \frac{(3 - 10{,}67)^2}{10{,}67} + \frac{(8 - 33{,}33)^2}{33{,}33}$$

errechnet sich $\chi^2 = 45{,}71$

Bei 2 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha =$ 5 % ergibt sich ein Tabellenwert von

$$c = 5{,}99$$

Also ist: $\chi^2 = 45{,}71 > c = 5{,}99$.

Der Test bestätigt also unsere Vermutung, daß aeskulinspaltende Streptokokken (äS) eine signifikant höhere Anzahl an resistenten und schwach empfindlichen Stämmen bei dem Antibioticum Lincomycin aufweisen als Streptokokken anderer Wuchsformen.

h) Oxacillin

Tab. 2h:
Verteilung der Empfindlichkeit von 694 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Oxacillin bei den unterschiedenen Wuchsformen

Wuchs	Zahl	%	Sensibel	%	Mäßig sensibel	%	Resistent	%
äS	243	35,01	233	95,88	4	1,65	6	2,47
Gr.B	211	30,40	208	98,58	2	0,95	1	0,47
SC -	59	8,50	59	100,00	0	0	0	0
hSC-	64	9,22	64	100,00	0	0	0	0
vSC-	117	16,86	116	99,15	0	0	1	0,85
Summe	694	100,00	680	97,98	6	0,86	8	1,15

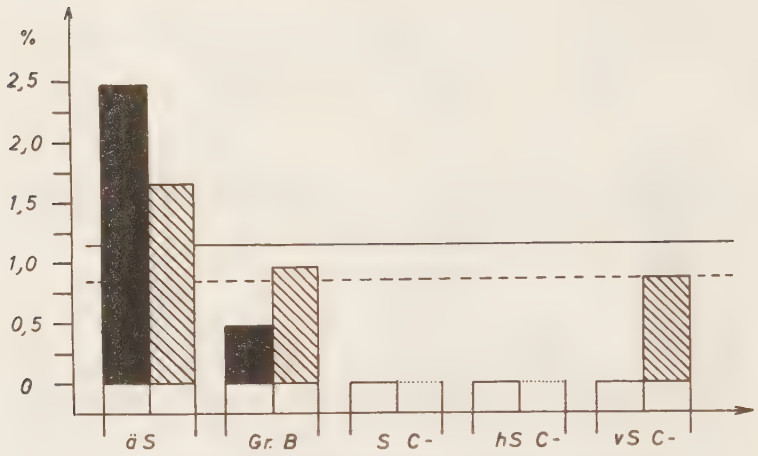


Abb.: 4h *Gegen Oxacillin resistente u. mäßig sensible Sc. bei den verschiedenen Wuchsformen.*

Trotz geringer Anzahl von mäßig sensiblen und resistenten Stämmen scheint sich auch bei diesem Antibioticum eine Häufung bei der Wuchsform "äS" abzuzeichnen. Diese Annahme soll mittels Chi-Quadrat Test geprüft werden. Es ergibt sich folgende Wertpaarung:

	absolute Häufigkeit Gruppe äS	Erwartungswert Gruppen 2 - 5
sensibel	447	432,42
mäßig sensibel	2	7,44
resistent	2	11,14

Nach der Formel

$$\chi^2 = \frac{(447 - 432{,}42)^2}{432{,}42} + \frac{(2 - 7{,}44)^2}{7{,}44} + \frac{(2 - 11{,}14)^2}{11{,}14}$$

errechnet sich $\chi^2 = 11{,}14$

Bei 2 Freiheitsgraden und einer Signifikanzzahl von $\alpha = 5\,\%$ ergibt sich ein Tabellenwert von

$$c = 5{,}99$$

Also ist $\chi^2 = 11{,}14 > c = 5{,}99$.

Der Test erhärtet also die Vermutung, daß die höhere Anzahl von mäßig sensiblen und resistenten aeskulinspaltenden Streptokokken gegenüber Oxacillin nicht zufällig, sondern statistisch signifikant ist.

4. Antibioticaressibilität bei euterpathogenen Streptokokken verschiedener geographischer Herkunft

Da die untersuchten Euterstreptokokken aus zwei verschiedenen landwirtschaftlichen Gebieten stammen, und zwar einmal aus dem Einzugsgebiet des Rindergesundheitsdienstes München sowie aus dem Überwachungsbezirk des RGD Traunstein (vergl. Abb. 2 Seite 58), galt es als eine Aufgabe dieser Arbeit festzustellen, ob hinsichtlich der unterschiedlichen geographischen Herkunft des Untersuchungsmaterials auch Schwankungen in der Empfindlichkeit gegenüber Antibioticis auffallen.

Daß hinsichtlich der Resistenz gegenüber den einzelnen Antibioticis Unterschiede bestehen, ist aus der folgenden Tabelle (Tab. 3) ersichtlich. In dieser sind die Anzahl der sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokkenstämme aufgezeigt.

Tab. 3:
Regional unterschiedliche Verteilung von sensiblen, mäßig sensiblen und resistenten Streptokokkenstämmen gegenüber den untersuchten Antibioticis

AB	Zahl sensibler Streptokokken		Zahl mäßig sensibler Sc.		Zahl resistenter Sc.		Summe der Streptokokken	
	München	Traunst.	München	Traunst.	München	Traunst.	München	Traunst.
P	501	519	2	2	10	3	513	524
S	231	243	84	142	198	139	513	524
Ch	500	519	4	3	9	2	513	524
Te	448	479	15	31	50	14	513	524
E	493	515	7	6	13	3	513	524
Cx	494	521	6	1	13	2	513	524
Li	117	46	12	7	52	6	181	59
Ox	222	458	3	3	4	4	229	465

Zeichenerklärung für Tabelle 3 und Abb. 5a und 5b:

P = Penicillin S = Streptomycin
Ch = Chloromycetin Te = Tetracyclin
E = Erythromycin Cx = Cloxacillin
Li = Lincomycin Ox = Oxacillin

Noch deutlicher werden die Differenzen bei Betrachtung der graphischen Darstellungen (Abb. 5a und 5b), in welchen die mäßig sensiblen und resistenten Stämme in Prozent der untersuchten Gruppe wiedergegeben werden. Wegen der unterschiedlichen Resistenzlage bei den Antibioticis Tetracyclin, Streptomycin und Lincomycin, verglichen mit Penicillin, Chloromycetin, Erythromycin, Cloxacillin und Oxacillin, mußten zwei Diagramme mit unterschiedlichem Maßstab erstellt werden. (Abb. 5a für Antibiotica mit hoher Resistenzquote und Abb. 5b für Antibiotica mit geringer Resistenzrate.)

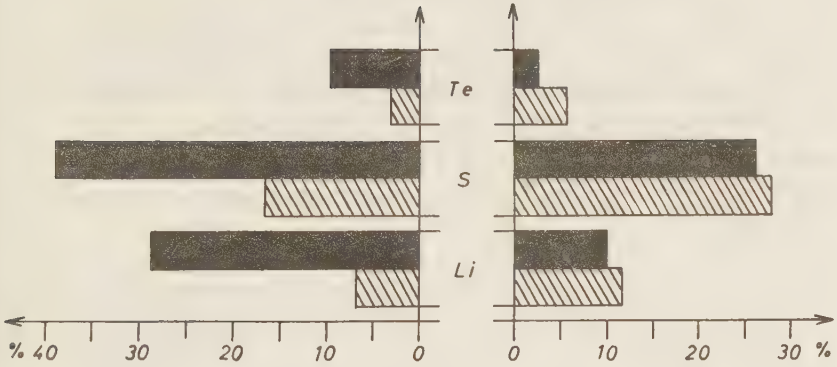


Abb.: 5a Regional unterschiedliche Verteilung von resistenten und mässig sensiblen Sc. bei Antibioticis mit hoher (Abb.: 5a) bzw. geringer Resisistenzquote. (Abb.: 5b)

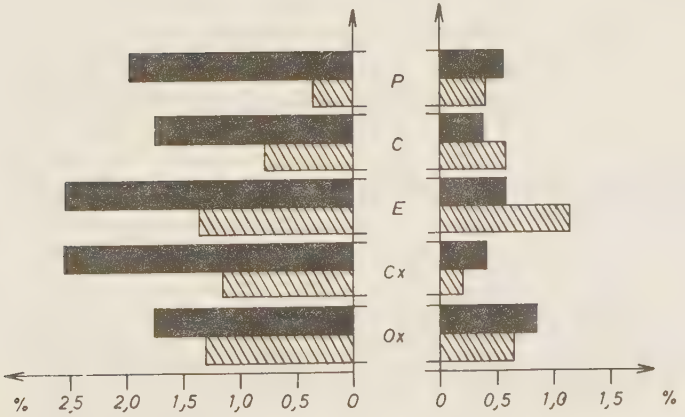


Abb.: 5b Erklärung: Säulenreihe links = Region München
Säulenreihe rechts = Region Traunstein
resistente Sc. mässig sensible Sc.

Im Folgenden wird für jedes Antibioticum eine tabellarische Übersicht gegeben, aus der hervorgeht, wieviele Stämme aus den beiden Bezirken untersucht wurden und wie resistente, mäßig sensible und sensible Streptokokken bei den beiden Gruppen verteilt sind. Soweit deutliche Unterschiede hinsichtlich der Resistenz auftreten, soll deren Zufälligkeit durch ein statistisches Testverfahren, und zwar durch den t-Test, überprüft werden.

a) Penicillin

Tab. 3a:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Penicillin aus zwei geographisch unterschiedlichen Bezirken

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	501	97,66	519	99,05	1.020	98,36
mäßig sensibel	2	0,39	2	0,39	4	0,39
resistent	10	1,95	3	0,57	13	1,25
Summe	513	49,47	524	50,53	1.037	100,00

Das Verhältnis der resistenten Stämme in München und Traunstein von 10 : 3 rechtfertigt die Annahme, daß die Resistenzquote in München deutlich erhöht ist. Diese Vermutung soll mittels t-Test überprüft werden.

Für den t-Test findet folgende Formel (nach SCHMID und OSTERKORN (160)) Verwendung:

$$t_b = \frac{\frac{h_1}{n_1} - \frac{h_2}{n_2}}{\sqrt{\frac{h_1 + h_2}{n_1 + n_2} \left(1 - \frac{h_1 + h_2}{n_1 + n_2}\right) \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}}$$

Die Anzahl der Freiheitsgrade errechnet sich

$$FG = n_1 + n_2 - 2$$

Für den Fall der Penicillinresistenz lautet die Formel

$$t_{Penicillin} = \frac{\frac{10}{513} - \frac{3}{524}}{\sqrt{\frac{10 + 3}{513 + 524}\left(1 - \frac{10 + 3}{513 + 524}\right)\frac{513 + 524}{513 \cdot 524}}}$$

Somit errechnet sich für

$$t_{Penicillin} = 4{,}76.$$

Die Anzahl der Freiheitsgrade beträgt nach Errechnung gemäß der vorstehenden Formel

$$FG = 513 + 524 - 2 = 1.035$$

Die Signifikanzzahl wird mit $\alpha = 5\ \%$ festgelegt.
In der Tabelle für die t-Verteilung ergibt sich ein Wert von $c = 1{,}65$.
Also ist $t_{Penicillin} = 4{,}76 > c = 1{,}65$.

Das Testergebnis mit $t > c$ bestätigt unsere Annahme, daß die Resistenzhäufigkeiten bei den Vergleichsgruppen München und Traunstein nicht gleich verteilt sind. Mit anderen Worten ist die Anzahl der resistenten Streptokokken in der Testgruppe München gegenüber Traunstein signifikant höher.

b) Streptomycin

Tab. 3b:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Streptomycin aus zwei geographisch unterschiedlichen Bezirken

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	231	45,03	243	46,37	474	45,71
mäßig sensibel	84	16,37	142	27,10	226	21,79
resistent	198	38,60	139	26,53	337	32,50
Summe	513	49,47	524	50,53	1.037	100,00

Die höhere Anzahl von resistenten Stämmen in der Untersuchungsgruppe München im Vergleich zu Traunstein gibt Anlaß zu der Vermutung, daß dieser Unterschied nicht zufällig ist. Dieses soll mit dem t-Test überprüft werden. Es wird folgende Formel aufgestellt:

$$t_{Streptomycin} = \frac{\frac{198}{513} - \frac{139}{524}}{\sqrt{\frac{198 + 139}{513 + 524}\left(1 - \frac{198 + 139}{513 + 524}\right)\frac{513 + 524}{513 \cdot 524}}}$$

Wir erhalten einen Wert von

$$t_{Streptomycin} = 1{,}33.$$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\,\%$ und bei 1.035 Freiheitsgraden erhalten wir einen Tabellenwert von $c = 1{,}65$. Also ist $t_{Streptomycin} = 1{,}33 < c = 1{,}65$.

Unsere Vermutung wird also nicht bestätigt. Die beobachteten Unterschiede der Resistenzhäufigkeiten in den Gruppen München und Traunstein sind also nicht signifikant sondern zufällig.

c) Chloromycetin

Tab. 3c:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Chloromycetin aus zwei geographisch unterschiedlichen Bezirken

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	500	97,47	519	99,05	1.019	98,26
mäßig sensibel	4	0,78	3	0,57	7	0,68
resistent	9	1,75	2	0,38	11	1,06
Summe	513	49,47	524	50,53	1.037	100,00

Die beobachteten Resistenzhäufigkeiten von 9 in München und 2 in Traunstein geben zu der Hypothese Anlaß, daß der Unterschied nicht zufällig ist. Dieses soll mittels t-Test und folgender Formel überprüft werden:

$$t_{\text{Chloromycetin}} = \frac{\frac{9}{513} - \frac{2}{524}}{\sqrt{\frac{9+2}{513+524}\left(1 - \frac{9+2}{513+524}\right)\frac{513+524}{513 \cdot 524}}}$$

Es errechnet sich für

$$t_{\text{Chloromycetin}} = 2{,}14.$$

Bei 1.035 Freiheitsgraden und einer Signifikanzzahl von $\alpha = 5\,\%$ erhalten wir einen Tabellenwert von $c = 1{,}65$.

Also ist $t_{\text{Chloromycetin}} = 2{,}14 > c = 1{,}65$.

Die Zahl der resistenten Streptokokken ist also in den untersuchten Gruppen nicht gleich verteilt. In der Gruppe München ist die Resistenzquote signifikant höher als in der Gruppe Traunstein.

d) Tetracyclin

Tab. 3d:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Tetracyclin aus zwei geographisch verschiedenen Bezirken

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	448	87,33	479	91,41	927	89,39
mäßig sensibel	15	2,92	31	5,92	46	4,44
resistent	50	9,75	14	2,67	64	6,17
Summe	513	49,47	524	50,53	1.037	100,00

Die beobachteten Resistenzwerte in der Testgruppe München von 50 Stämmen verglichen mit der Gruppe Traunstein, die 14 resistente Streptokokken bei Tetracyclin aufweist, läßt vermuten, daß die Zahl der Resistenten auf beide Gruppen ungleich verteilt ist. Wir versuchen, diese Annahme mit dem t-Test nachzuweisen und stellen folgende Formel auf:

$$t_{Tetracyclin} = \frac{\frac{50}{513} - \frac{14}{524}}{\sqrt{\frac{50 + 14}{513 + 524}\left(1 - \frac{50 + 14}{513 + 524}\right)\frac{513 + 524}{513 \cdot 524}}}$$

Es errechnet sich für

$$t_{Tetracyclin} = 4{,}75.$$

Bei 1.035 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\,\%$ ergibt sich ein Tabellenwert von $c = 1{,}65$.
Also ist $t_{Tetracyclin} = 4{,}75 > c = 1{,}65$.

Die Verteilung der resistenten Streptokokken in den Gruppen München und Traunstein ist also ungleich. Die Resistenzrate gegenüber Tetracyclin ist bei den Streptokokken Münchener Herkunft signifikant höher.

e) Erythromycin

Tab. 3e:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 euterpathogenen Streptokokken gegenüber Erythromycin aus zwei geographisch verschiedenen Bezirken

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	493	96,10	515	98,28	1.008	97,20
mäßig sensibel	7	1,36	6	1,15	13	1,25
resistent	13	2,53	3	0,57	16	1,54
Summe	513	49,47	524	50,53	1.037	100,00

Es fällt auf, daß die Zahl der resistenten Streptokokken aus dem Einzugsgebiet München deutlich höher ist als aus dem Bezirk Traunstein. Ob der Unterschied statistisch signifikant ist, soll mit dem t-Test überprüft werden. Es läßt sich folgende Rechnung aufstellen:

$$t_{Erythromycin} = \frac{\frac{13}{513} - \frac{3}{524}}{\sqrt{\frac{13 + 3}{513 + 524}\left(1 - \frac{13 + 3}{513 + 524}\right)\frac{513 + 524}{513 \cdot 524}}}$$

Wir erhalten für

$$t_{Erythromycin} = 2{,}55.$$

Bei einer Signifikanzzahl von $\alpha = 5\,\%$ und 1.035 Freiheitsgraden erhalten wir einen Tabellenwert von $c = 1{,}65$.

Also ist $t_{Erythromycin} = 2{,}55 > c = 1{,}65$.

Die Verteilung resistenter Streptokokken gegenüber dem Antibioticum Erythromycin ist also in den beiden Vergleichsgruppen nicht gleich, sondern in der Gruppe München signifikant erhöht.

f) Cloxacillin

Tab. 3f:
Verteilung der Empfindlichkeit von 1.037 eutarpathogenen Streptokokken gegenüber Cloxacillin aus zwei geographisch verschiedenen Bezirken

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	494	96,30	521	99,43	1.015	97,88
mäßig sensibel	6	1,17	1	0,19	7	0,68
resistent	13	2,53	2	0,38	15	1,45
Summe	513	49,47	524	50,53	1.037	100,00

Das Verhältnis 13 : 2 resistenter Stämme in München und Traunstein gibt zu der Hypothese Anlaß, daß die Resistenzhäufigkeit nicht gleich verteilt, sondern in München höher ist. Diese Annahme gilt es durch t-Test zu erhärten.

$$t_{Cloxacillin} = \frac{\frac{13}{513} - \frac{2}{524}}{\sqrt{\frac{13 + 2}{513 + 524}\left(1 - \frac{13 + 2}{513 + 524}\right)\frac{513 + 524}{513 \cdot 524}}}$$

Es errechnet sich für

$$t_{Cloxacillin} = 2{,}91.$$

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\ \%$ und 1.035 Freiheitsgraden erhalten wir einen Tabellenwert von $c = 1{,}65$.
Also ist $t_{Cloxacillin} = 2{,}91 > c = 1{,}65$.

Obige Hypothese wird also durch des Test erhärtet. Die Resistanzverteilung gegenüber Cloxacillin ist in den beiden Vergleichsgruppen ungleich verteilt, und die höhere Anzahl unempfindlicher Streptokokken aus dem Bereich München gegenüber Traunstein statistisch signifikant.

g) Lincomycin

Tab. 3g:
Verteilung der Empfindlichkeit von 240 euterpathogenen Streptokokken aus zwei geographisch verschiedenen Bezirken gegenüber Lincomycin

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	117	64,64	46	77,97	163	67,92
mäßig sensibel	12	6,63	7	11,86	19	7,92
resistent	52	28,73	6	10,17	58	24,17
Summe	181	75,42	59	24,58	240	100,01

Obwohl der Stichprobenumfang beider Vergleichsgruppen sehr unterschiedlich ist, so ist doch aus den Prozentangaben in Tab. 3g ersichtlich, daß auch bei dem Antibioticum Lincomycin die Resistenzrate aus dem Münchner Bereich größer ist als in Traunstein. Ob der Unterschied signifikant ist, soll mit dem t-Test geprüft werden. Es wird folgende Rechnung aufgestellt:

$$t_{Lincomycin} = \frac{\frac{52}{181} - \frac{6}{59}}{\sqrt{\frac{52+6}{181+59}\left(1 - \frac{52+6}{181+59}\right)\frac{181+59}{181 \cdot 59}}}$$

$$t_{Lincomycin} = 2{,}89.$$

Bei einer gewählten Signifikanzzahl von α = 5 % und 240 - 2 = 238 Freiheitsgraden ergibt sich ein Tabellenwert von c = 1,65.
Also ist $t_{Lincomycin} = 2,89 > c = 1,65$.

Der Test bestätigt also unsere Annahme, daß die Resistenz der Streptokokken gegenüber Lincomycin aus dem Bereich München signifikant größer ist als aus dem Gebiet Traunstein.

h) Oxacillin

Tab. 3h:
Verteilung der Empfindlichkeit von 694 euterpathogenen Streptokokken aus zwei geographisch verschiedenen Bezirken gegenüber Oxacillin

	München		Traunstein		gesamt	
Empfindlichkeit	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
sensibel	222	96,94	458	98,49	680	97,98
mäßig sensibel	3	1,31	3	0,65	6	0,86
resistent	4	1,75	4	0,86	8	1,15
Summe	229	33,00	465	67,00	694	100,00

Beide Vergleichsgruppen weisen die gleiche Anzahl resistenter Streptokokkenstämme auf, jedoch ist der Umfang der Stichprobe in der Gruppe Traunstein mehr als doppelt so groß. Wir wollen mittels t-Test prüfen, ob die Resistenzverteilung nur zufällig unterschiedlich oder signifikant ist. Wir erhalten folgende Rechnung:

$$t_{Oxacillin} = \frac{\frac{4}{229} - \frac{4}{465}}{\sqrt{\frac{4+4}{229+465}\left(1 - \frac{4+4}{229+465}\right)\frac{229+465}{229 \cdot 465}}}$$

und erhalten für $t_{Oxacillin} = 0,6977$.

Bei 694 - 2 = 692 Freiheitsgraden und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von α = 5 % erhalten wir einen Tabellenwert von c = 1,65.
Also ist $t_{Oxacillin} = 0,70 < c = 1,65$.

Der relative Unterschied von resistenten Streptokokken gegenüber dem Antibioticum Oxacillin in den Vergleichsgruppen München und Traunstein ist also nicht signifikant und muß dem Zufall zugeschrieben werden.

5. Antibioticaresistenz der Euterstreptokokken und deren serologische Gruppenzugehörigkeit

Als eine weitere Aufgabe dieser Arbeit galt es festzustellen, ob zwischen der beobachteten Resistenz der Streptokokken und ihrer serologischen Gruppe nach LANCEFIELD (112 - 114) eine Beziehung besteht. Von allen Streptokokkenstämmen, die Resistenz gegen die Antibiotica Penicillin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin, Cloxacillin und Oxacillin aufwiesen, wurden aus diesem Grunde die serologischen Gruppen bestimmt.

Jeder Streptokokkenstamm wurde mit dem entsprechenden Antiserum von den in der Bundesrepublik Deutschland bekannten 13 Gruppen nach LANCEFIELD A, B, C, D, E, F, G, H, K, L, N, P und Q untersucht. Insgesamt wurden 99 Streptokokkenstämme untersucht.

Es fanden sich 4 Stämme der Gruppe A, 13 der Gruppe B, 31 der Gruppe C, 12 der Gruppe D, 5 der Gruppe E, 6 der Gruppe G, 2 der Gruppe H, 12 der Gruppe K, 1 Stamm der Gruppe L und 7 Stämme der Gruppe N. Von allen untersuchten Stämmen zeigten 6 keine Reaktion bei den verwendeten 13 Antiseren. In den serologischen Gruppen F, P und Q wurden keine positiv reagierenden Streptokokken gefunden. Den größten Anteil nimmt die Gruppe C mit 31,31 % ein. Es folgen die Gruppen B mit 13,13 %, D mit 12,12 %, K mit 12,12 %, N mit 7,07 %, G mit 6,06 %, E mit 5,05 %, A mit 4,04 %, H mit 2,02 % und L mit 1,01 %.

Aus der folgenden Tabelle ist die Anzahl der in den einzelnen serologischen Gruppen bestimmten Stämme ersichtlich sowie deren beobachtete Häufigkeit der Resistenz gegenüber den untersuchten Antibioticis. Es ist zu bemerken, daß wegen der häufigen Mehrfachresistenz die Summe der serologisch bestimmten Stämme nicht mit der Häufigkeit der resistenten Streptokokken übereinstimmen kann.

Tab. 4:
Verteilung der Antibioticaresistenz in den 13 untersuchten serologischen Gruppen nach LANCEFIELD

Serologische Gruppe	Zahl der bestimmten Stämme	Zahl der resistenten Streptokokken gegenüber						
		P	Ch	Te	E	Cx	O	Summe
A	4			3	2			5
B	13	2	3	7	4	1	1	18
C	31	5	5	23	4	3		40
D	12	1	2	9	2	2		16
E	5			4	1			5
F	0							
G	6	1		4	2	1		8
H	2					2	1	3
K	12	2	1	8	1	4	1	17
L	1						1	1
N	7	1		2			4	7
P	0							
Q	0							
Zwischensumme	93	12	11	60	16	13	8	120
*(unbestimmbar)	6	1		4		2		7
Summe	99	13	11	64	16	15	8	127

Die Tabelle 4 verdeutlicht, daß bei 99 Streptokokkenstämmen insgesamt 127mal das Phänomen der Resistenz gegenüber den 6 aufgeführten Antibioticis beobachtet wurde.

Im Folgenden soll für jedes Antibioticum eine Gegenüberstellung der tatsächlich beobachteten Resistenzhäufigkeiten mit den theoretischen Werten gegeben werden. Bei der Berechnung der theoretischen Werte wird die Verteilung der beobachteten Resistenzhäufigkeiten zugrundegelegt. Wir können uns also nicht auf die Anzahl der in jeder serologischen Gruppe bestimmten Stämme beziehen, sondern wählen wegen der vielfachen Mehrfachresistenz die Summe der beobachteten Resistenzhäufigkeiten als Bezugszahl. Somit errechnet sich der theoretische

Wert (e_j) aus der relativen Häufigkeit (h) der in einer serologischen Gruppe beobachteten Resistenz, multipliziert mit der Summe der bei einem Antibioticum gefundenen resistenten Stämme.

Der besseren Übersicht wegen sind in der folgenden Tabelle 4a die in jeder serologischen Gruppe bestimmten Streptokokkenstämme, die Anzahl der beobachteten Resistenz und deren relative Häufigkeiten (h) aufgeführt.

Tab. 4a:
Verteilung von Streptokokken, Resistenzhäufigkeiten und deren relativer Häufigkeit auf die einzelnen serologischen Gruppen nach LANCEFIELD

Serologische Gruppe	Zahl der bestimmten Streptokokken	absolute Resistenzhäufigkeit	relative Resistenzhäufigkeit
A	4	5	0,0394
B	13	18	0,1417
C	31	40	0,3150
D	12	16	0,1260
E	5	5	0,0394
G	6	8	0,0630
H	2	3	0,0236
K	12	17	0,1339
L	1	1	0,0079
N	7	7	0,0551
* (unbestimmbar)	6	7	0,0551
Summe	99	127	1,0001

a) Penicillin

Bei dem Antibioticum Penicillin stehen folgende tatsächlich beobachteten absoluten Häufigkeiten den theoretischen Werten bei Zugrundelegung einer homogenen Verteilung gegenüber:

SG	A	B	C	D	E	G	H	K	L	N	*	Summe
aH	0	2	5	1	0	1	0	2	0	1	1	13
e_j	0,51	1,84	4,10	1,64	0,51	0,82	0,31	1,74	0,10	0,72	0,72	13,01

Zeichenerklärung für die Wertegegenüberstellung in den Abschnitten 5a bis 5f:

SG = serologische Gruppe;

aH = absolute, tatsächliche Häufigkeit resistenter Streptokokken;

e_j = theoretischer Wert unter der Voraussetzung, die Resistenz gegenüber dem einen Antibioticum verteile sich wie die Summe aller beobachteten resistenten Stämme auf die serologischen Gruppen;

* = serologisch nicht bestimmbare Streptokokken

Aus der obigen Aufstellung ist zu entnehmen, daß keiner der tatsächlich gefundenen Resistenzwerte in den verschiedenen Serogruppen deutlich von den theoretisch zu erwartenden Werten abweicht. Das geringe Zahlenmaterial erlaubt zwar keine Überprüfung unserer Vermutung mittels eines statistischen Prüfverfahrens. Dennoch kann mit einiger Sicherheit behauptet werden, daß die gefundenen Penicillinresistenten Streptokokken sich etwa gleichmäßig auf alle serologischen Gruppen verteilen.

b) Chloromycetin

Bei dem Antibioticum Chloromycetin steht folgende Resistenzverteilung der theoretischen in den verschiedenen serologischen Gruppen gegenüber.

SG	A	B	C	D	E	G	H	K	L	N	*	Summe
aH	0	3	5	2	0	0	0	1	0	0	0	11
e_j	0,43	1,56	3,47	1,39	0,43	0,69	0,26	1,47	0,09	0,61	0,61	11,01

Auch bei dem Antibioticum Chloromycetin zeigt sich eine überraschende Ähnlichkeit zwischen den theoretischen und tatsächlichen Resistenzwerten. Ein statistisches Prüfverfahren ist nicht anwendbar. Jedoch ist anhand des Zahlenvergleichs zu erkennen, daß die Resistenz gegen Chloromycetin bei allen serologischen Gruppen etwa gleich verteilt ist.

c) Tetracyclin

In der Annahme, die tatsächlich beobachtete Resistenz gegenüber Tetracyclin wäre auf alle serologischen Gruppen gleich verteilt, ergibt sich wieder folgende Wertepaarung:

SG	A	B	C	D	E	G	H	K	L	N	*	Summe
aH	3	7	23	9	4	4	0	8	0	2	4	64
e_j	2,52	9,07	20,16	8,06	2,52	4,03	1,51	8,57	0,51	3,53	3,53	64,01

Auch bei dem Antibioticum Tetracyclin ergibt sich eine auffallende Annäherung zwischen den theoretischen und den tatsächlichen Resistenzhäufigkeiten in den einzelnen serologischen Gruppen. Es sind zwar in mehreren Gruppen geringfügige Abweichungen zu verzeichnen, die unter Zusammenlegung mehrerer Gruppen auch statistisch zu überprüfen wären. Ich bin jedoch geneigt, die Resistenzverteilung bei Tetracyclin als gleichmäßig verteilt anzusehen und die auftretenden Abweichungen dem Zufall zuzuschreiben.

d) Erythromycin

In der Annahme, die Resistenz gegenüber Erythromycin sei in allen serologischen Gruppen gleich verteilt, lassen sich folgende theoretischen Werte den absoluten Resistenzhäufigkeiten gegenüberstellen:

SG	A	B	C	D	E	G	H	K	L	N	*	Summe
aH	2	4	4	2	1	2	0	1	0	0	0	16
e_j	0,63	2,27	5,04	2,02	0,63	1,01	0,38	2,14	0,13	0,88	0,88	16,01

Auch bei dem Antibioticum Erythromycin ist die Ähnlichkeit zwischen den tatsächlichen und den theoretischen Werten unverkennbar. Lediglich in den Serogruppen A und B liegt die tatsächliche Resistenzhäufigkeit geringfügig über dem Erwartungswert. Ein statistisches Prüfverfahren ist bei den kleinen Zahlenwerten nicht anwendbar, und bei der ohnehin geringen Resistenz von 16 in 1.037 untersuchten Streptokokken muß die Abweichung vom Erwartungswert als zufällig bezeichnet werden.

e) Cloxacillin

Unter der Voraussetzung, alle gegenüber Cloxacillin resistenten Stämme seien bei allen serologischen Gruppen gleichmäßig verteilt, lassen sich wiederum folgende hypothetischen Werte mit den tatsächlichen Werten vergleichen.

SG	A	B	C	D	E	G	H	K	L	N	*	Summe
aH	0	1	3	2	0	1	2	4	0	0	2	15
e_j	0,59	2,13	4,73	1,89	0,59	0,95	0,35	2,01	0,12	0,83	0,83	15,02

Die Annäherung der festgestellten Resistenzhäufigkeiten an die Erwartungswerte ist auch im Falle des Cloxacillins nicht zu übersehen. Allein die serologische Gruppe K zeigt eine etwas höhere Abweichung. Wegen der niedrigen Zahlen ist die statistische Nachprüfung unzulässig, und somit muß die Differenz dem Zufall zugeschrieben werden. Es läßt sich also feststellen, daß die Anzahl der resistenten Streptokokken gegen Cloxacillin sich annähernd gleichmäßig über alle serologischen Gruppen verteilt.

f) Oxacillin

Für das Antibioticum Oxacillin läßt sich wiederum unter einer hypothetisch gleichmäßigen Verteilung aller resistenten Stämme über alle Serogruppen folgende Wertegruppierung aufstellen:

SG	A	B	C	D	E	G	H	K	L	N	*	Summe
aH	0	1	0	0	0	0	1	1	1	4	0	8
e_j	0,32	1,13	2,52	1,01	0,32	0,50	0,19	1,07	0,06	0,44	0,44	8,00

Aus der Aufstellung läßt sich entnehmen, daß in der Mehrzahl der serologischen Gruppen die Anzahl der Resistenzhäufigkeiten den hypothetischen Werten entspricht, während in den Gruppen C, L und N deutliche Abweichungen zu verzeichnen sind. Angesichts der sehr kleinen Resistenzrate von 8 Stämmen bei 694 Streptokokken wäre es unsinnig und unzulässig, die Signifikanz dieser Abweichungen beweisen zu wollen. Dennoch geben die Untersuchungen Anlaß zu der Feststellung, daß das Antibioticum Oxacillin bei Streptokokken der Gruppe C eine größere und bei Streptokokken der Gruppen L und N eine geringere Wirksamkeit zeigt als bei Streptokokken der übrigen serologischen Gruppen.

D. DISKUSSION

I. Material und Methodik

1. Das Testmaterial

In der vorliegenden Arbeit sollte an einem ausreichend großen Material untersucht werden, wie hoch die Resistenzrate der euterpathogenen Streptokokken im Raume Oberbayern ist. Da Streptokokkeninfektionen des Kuheuters in der Mehrzahl der Fälle chronisch oder latent verlaufen, wurden in dieser Arbeit über das klinische Bild der einzelnen Streptokokkenmastitiden keine Nachforschungen angestellt. Um ein möglichst objektives Bild über die Sensibilitätslage zu erhalten, wurden von den Streptokokkenkulturen, die mir von den Außenstellen des Rindergesundheitsdienstes zur Verfügung gestellt wurden, aus jedem Betrieb jeweils nur ein Stamm mit gleichen biologischen Merkmalen ausgewählt. Folgende biologische Kriterien wurden unterschieden: Die Alpha-, Beta- und Gamma-Hämolyse, das CAMP-Phänomen und die Fähigkeit der Aeskulinspaltung.

2. Die Nährmedien

Die Streptokokkenkulturen, die mir vom Rindergesundheitsdienst übergeben wurden, stammten von Ausstrichen der Viertelgemelksproben auf Tryptose Blut Agar. In der überwiegenden Zahl der Fälle waren Streptokokkenkulturen mit anderen euterpathogenen Erregern in Mischkultur gewachsen. Es war also notwendig, die Streptokokkenstämme auf einem Selektivagar in Reinkultur zu züchten. Unter Berücksichtigung der Untersuchungsergebnisse von HASENKNOPF (77) wurde zu diesem Zweck das Agar Medium nach EDWARDS (48) verwandt. Auf diesem Nährboden zeigen Streptokokken ein gutes Wachstum, während die meisten anderen Erreger durch die Zusätze Thalliumsulfat und Kristallviolett in ihrem Wachstum gehemmt werden. Eine Reinzüchtung von Streptokokken war nicht möglich, wenn diese mit Proteus vulgaris und Pseudomonas aeruginosa in Mischkultur auftraten. Solche Stämme wurden nicht getestet.

Die Auswahl eines geeigneten Nährbodens für den Agardiffusionstest mit der Blättchenmethode bereitete zu Beginn der Arbeit einige Schwierigkeiten, nachdem auf verschiedenen Nährmedien (Standard I Agar -

Merck, Tryptose Blut Agar - Difco und Bacto Antibiotic Medium - Difco) ohne Blutzusatz nur ein sehr spärliches oder gar kein Streptokokkenwachstum zu beobachten war. Als zufriedenstellend erwies sich Bacto Antibiotic Medium (Difco) mit einem Zusatz von 5 % difibriniertem ungewaschenem Rinderblut. Es war mir bewußt, daß der Zusatz von Rinderblut, insbesondere des Blutserums, zu einer begrenzten Inaktivierung der Antibioticawirkung durch Eiweißbindung führt, jedoch ist eine solche Wirkungsminderung unter praktischen Therapieverhältnissen in vivo ähnlich zu erwarten.

Auch das End-pH von 7,0 - 7,1 des Nährbodens traf nicht den jeweils optimalen Wirkungsbereich der einzelnen untersuchten Antibiotica. WALTER und HEILMEYER (190) geben folgende pH-Werte an, bei denen eine optimale Wirksamkeit der getesteten Antibiotica zu erwarten ist:

Antibioticum	pH
Penicillin - G	6 - 6,5
Streptomycin	7,5 - 8
Chloromycetin	2 - 9
Tetracyclin	6,1 - 6,6
Erythromycin	8 - 8,5
Cloxacillin und Oxacillin	3 - 7
Lincomycin	8 - 8,5

Aus der Aufstellung ist ersichtlich, daß die anzustrebenden pH-Werte bei den einzelnen Antibioticis beträchtlich variieren. Der Kompromiss, der bei dieser Versuchsanstellung geschlossen wurde, dürfte ein Mittelmaß für alle Antibiotica darstellen.

3. Das Testverfahren

Zu Beginn der Betrachtung über die Brauchbarkeit des Blättchendiffusionstests selbst ist zunächst zu erwähnen, daß allen Untersuchungen über die Sensibilität von Mikroorganismen gegenüber Chemotherapeuticis in vitro zwei entscheidende Mängel anhaften.

Als erstes ist zu sagen, daß weder auf nationaler noch auf internationaler Ebene Klarheit darüber besteht, ab welcher Konzentration eines

gewählten Chemotherapeuticums ein Erreger als resistent zu bezeichnen ist. Die Ansichten über die kritische Hemmkonzentration bei den verschiedenen Antibioticis variieren bei den einzelnen Untersuchern zum Teil beträchtlich. (Vergleiche oben: Kapitel "Bisherige Resistenzbestimmungen".) Orientierend für die Festlegung der kritischen Hemmkonzentration sind die beim Menschen erreichbaren Blutspiegelwerte. Entsprechend den toxischen Nebenwirkungen der einzelnen Antibiotica sind die Dosis und Therapiedauer und damit auch die erreichbaren Serumkonzentrationen nach oben begrenzt. Von Streptomycin und den Tetracyclinen ist zum Beispiel bekannt, daß sie bei Überdosierung gravierende organische Schäden verursachen. Bei diesen Mitteln läßt sich der Bereich der kritischen Hemmkonzentration sicherlich weitgehend einengen. Anders verhält es sich dagegen beim Penicillin. Dieses Medikament ist bei hoher und höchster Dosierung ungiftig. STEINMETZER (174) berichtet, daß eine 1.000fache Überdosierung zu keinen Nebenerscheinungen führt. Bei entsprechend hohen Blutspiegelwerten wird sich mancher Erreger empfindlich zeigen, der bei einem in vitro Test und bei normaler Dosierung als resistent zu bezeichnen wäre. Es ist also schwierig, bei Penicillin eine bestimmte Konzentration anzugeben, ab welcher ein Erreger als resistent zu bezeichnen wäre. Aus diesem Grunde geben auch verschiedene Untersucher keine absoluten Zahlen von resistenten und sensiblen Stämmen an, sondern beschränken sich auf die Angaben der minimalen Hemmkonzentration. (Vergleiche Aufstellung: Kapitel "Bisherige Resistenzbestimmungen".)

Ein zweiter Mangel aller Resistenzuntersuchungen besteht in der Tatsache, daß es sich um einen "in vitro Test" im Labor handelt. Auf der einen Seite können alle die Vorgänge, die im Organismus unter Therapieverhältnissen stattfinden, nicht berücksichtigt werden. Hier wäre die Inaktivierung der Antibiotica durch Eiweißbindung und pH Verschiebung zu nennen, sowie die unterschiedliche Verteilung in den einzelnen Geweben und alle die Vorgänge, die unter dem Begriff der Pharmakokinetik zusammengefaßt werden. Demgegenüber finden aber auch die Abwehrmechanismen des Organismus selbst bei einem Labortest keinerlei Beachtung.

Die Erörterung der oben angeführten Mängel soll nicht dazu dienen, den Wert der Sensibilitätsbestimmungen an sich zu mindern, sondern lediglich auf einige Grenzen des Verfahrens hinweisen. Der Testbefund gibt innerhalb kurzer Zeit eine hinreichend sichere Auskunft, welches Antibioticum in den üblichen Dosierungen wirksam oder unwirksam ist. Viele Untersucher weisen darauf hin, daß der exakte Erregernachweis in Verbindung mit dem entsprechenden Antibiogramm von entscheidender Bedeutung für Therapiedauer und -erfolg ist (WEIGT und KRAMER (193), KLIMA (99), NAUMANN (128), WALTER und HEILMEYER (190)).

Aus der Sicht des Klinikers wäre es wünschenswert, wenn möglichst bald nach Auftreten der Krankheitssymptome ein Testbefund vorläge. Vorausgesetzt, daß zunächst der Erregernachweis vorliegt und die Sensibilität von der Reinkultur untersucht wird, vergehen unabhängig von dem gewählten Verfahren noch 48 Stunden, bevor ein Testergebnis zu erwarten ist. Der Arbeitsaufwand für das Agardiffusionsverfahren, insbesondere mit der Papierblättchenmethode, ist, verglichen mit dem Reihenverdünnungsverfahren, zwar wesentlich geringer, jedoch bedeutet das erste Verfahren keine Zeitersparnis für den behandelnden Arzt.

Was die Aussagekraft der beiden oben angeführten Verfahren betrifft, so darf mit WALTER und HEILMEYER (190), BRUNNER und MACHEK (23) und NAUMANN (128) behauptet werden, daß der Resistenztest mittels Reihenverdünnung die genauere Methode ist. Allerdings kann der Auffassung von WALTER und HEILMEYER (190), daß dem Sensibilitätstest mit der Blättchendiffusionsmethode nicht mehr als eine grob orientierende Bedeutung beizumessen sei, in Anlehnung an die Untersuchungen von NAUMANN (128) nicht zugestimmt werden. In ausgedehnten Versuchen prüfte er die Empfindlichkeit verschiedener Bakterien gegenüber mehreren Antibioticis im Reihenverdünnungsverfahren und parallel dazu im Blättchentest. Aus den Ergebnissen dieses Versuches lassen sich deutlich folgende Tatsachen ableiten:

a) Die im Reihenverdünnungsverfahren ermittelte minimale Hemmkonzentration entspricht ziemlich genau der Kalibrierung des Testblättchens, bei dem kein Hemmhof zu verzeichnen ist.

b) Die Größe der beobachteten Hemmhofdurchmesser steht in direkter Relation zu der Kalibrierung des Testblättchens.

In der Versuchsanordnung von NAUMANN (128) wurde der Blättchentest mit 10 verschiedenen Konzentrationen je Blättchen durchgeführt. Bei routinemäßigen Untersuchungen wird jedoch in der Regel nur ein Blättchen mit einer Konzentration verwendet, deren Kaliber als repräsentativ angesehen wird. Es erhebt sich die Frage, welche Quantität eines Antibioticums je Blättchen als repräsentativ angesehen werden kann. Aus der folgenden Aufstellung (Tab. 5) ist ersichtlich, daß die Kaliber bei den verschiedenen Antibioticis von den einzelnen Autoren nicht einheitlich gewählt wurden. Zum Vergleich sind die Konzentrationen der von mir in dieser Arbeit verwendeten Blättchen angeführt.

Tab. 5:
Antibioticakalibrierung für Resistenztests bei Streptokokken mittels Blättchendiffusionsmethode bei den verschiedenen Autoren

Autor (Jahr)	Kaliber je Blättchen bei							
	P IE	S mcg	Ch mcg	Te mcg	E mcg	Cx mcg	Li mcg	Ox mcg
ANSLEY (1953)	2,0							
DAVIES (1961)	1,5	20,0	40,0	10,0	10,0			
NAUMANN (1962)	0,5	10,0	10,0	5,0				
WEIGT und KRAMER (1967)	5,0	30,0	30,0	30,0				
DÖLL und BREDT (1968)	20,0	10,0	30,0	10,0	15,0		10,0	10,0
KLIMA (1968)	0,5	10,0	10,0					
ZIV et.al. (1969)	5,0	5,0	10,0	10,0				
PHILPOT (1970)	5,0	5,0		10,0	15,0			
eigene Auswahl:	2,0	10,0	5,0	5,0	2,0	5,0	10,0	10,0

Zeichenerklärung:

P = Penicillin, S = Streptomycin, Ch = Chloromycetin, Te = Tetracyclin, E = Erythromycin, Cx = Cloxacillin, Li = Lincomycin, Ox = Oxacillin.

Aus der Aufstellung ist zu entnehmen, daß sich, verglichen mit den angeführten Untersuchern, die Konzentrationen der von mir verwandten Blättchen im unteren Bereich oder darunter befinden. Ob diese Kalibrierung günstig war, kann an dieser Stelle nicht erörtert werden. Allgemein kann nur gesagt werden, daß die Konzentration eines Blättchens so bemessen sein sollte, daß resistente Erreger bei der Durchführung des Tests keinen Hemmhof zeigen, mäßig sensible Keime einen geringen und sensible einen deutlichen Hemmhof aufweisen. Um diese Voraussetzungen erfüllen zu können, wäre zunächst die kritische Hemmkonzentration zu definieren, ab welcher ein Erreger als resistent zu bezeichnen ist. Erst dann könnte für jedes Antibioticum durch parallel angelegte Versuche mit der Reihenverdünnungsmethode und dem Blättchentest das geeignete Kaliber für das Blättchen ermittelt werden.

Welche unterschiedlichen Auffassungen hinsichtlich der Wirkstoffkonzentrationen herrschen oder bis vor einiger Zeit geherrscht haben, geht aus den Veröffentlichungen von BRANDENBURG (20), ZISCHKA und KERN (197) und BRANCH und Mitarb. (18, 19) hervor. Bei diesen Autoren findet sich eine Zusammenstellung von Untersuchern, die Resistenztests mit der Diffusionsmethode durchgeführt haben. Die von den verschiedenen Versuchsanstellern verwendeten Wirkstoffkonzentrationen bewegen sich z. B. bei Penicillin zwischen 0,1 und 1.000 IE und bei Chloramphenicol zwischen 2 und 5.000 mcg je Blättchen bzw. Tablette.

Bei derartig differierenden Versuchsbedingungen, bei Differenzen in der Wirkstoffkonzentration bis zu 4 Zehnerpotenzen, sind unterschiedliche und nicht vergleichbare Resultate zu erwarten. Währenddessen dürften die Ergebnisse der in Tab. 5 zitierten Autoren vom Aspekt der Kalibrierung mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit in etwa vergleichbar sein.

Zum Schluß der Betrachtung über die Technik der Resistenzbestimmungen wäre also die Forderung nach einer Standardisierung der bakteriologischen Resistenzbestimmung zu stellen. Dabei müßten folgende drei Gesichtspunkte gleichzeitig beachtet werden:

a) Die einheitliche Methodik bei der Durchführung des Laboratoriumstests;
b) eine der in vivo erreichbaren Wirkstofftiter angepaßte Hemmkonzentration bzw. Blättchenkalibrierung;
c) ein einheitlicher Schlüssel für die Beurteilung von Resistenztests.

II. Besprechung der Ergebnisse

1. Antibioticaempfindlichkeit des undifferenzierten Untersuchungsmaterials

Die Tatsache, daß häufig Mastitiden des Rindes vorkommen, die sich bei der Therapie als sehr hartnäckig erweisen oder sogar jeder Behandlung trotzen, hat in den Reihen der praktischen Tierärzte wie auch bei Wissenschaftlern (WEIGT und KRAMER (193)) vielfach zu der Überzeugung geführt, daß eine zunehmende Antibioticaresistenz für diese Mißerfolge verantwortlich zu machen sei.

In Mitteleuropa sind es in der überwiegenden Mehrzahl Staphylococcus aureus-Stämme sowie Streptokokken, die eine Infektion der Rindermilchdrüse verursachen. Aus diesem Grunde wurde an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München an einem ausreichend großen Untersuchungsmaterial die Antibiotikaempfindlichkeit von aus Kuhmilch isolierten Staphylokokken von DITTUS (43) und von Streptokokken in der vorliegenden Arbeit ermittelt. In diesem Rahmen war es zunächst von Interesse, welches Antibioticum gegenüber euterpathogenen Streptokokken, ohne Rücksicht auf deren biologische Merkmale und serologische Gruppenzugehörigkeit, eine optimale Wirkung in vitro aufweist. Hier ist zunächst festzustellen, daß kein Antibioticum bei allen untersuchten Keimen zu 100 % wirksam war, wenn sich auch die Resistenz bei der Mehrzahl der geprüften Antibioticis als verschwindend gering herausstellte. (Vergleiche dazu Tab. 1, Seite 68) Die beste Wirksamkeit wurde bei Chloramphenicol beobachtet mit nur 1,06 % Resistenz. Die Angaben in der Literatur sind unterschiedlich. HOP (85) und PANDURANGARAO (139) konnten keine Streptokokkenresistenz bei Chloramphenicol nachweisen. KLIMA (99) ermittelte 1,6 %, KORTUM (104) 2,4 %, ZIV und Mitarbeiter (198) 3,4 %, WEIGT und KRAMER (193)

im Jahre 1962 2 % und im Jahre 1967 10 % und DAVIES (33) ermittelte 5,4 % Chloramphenicolresistenz. Demgegenüber stellten ENGEBRETSEN (55) 15,8 % und RADAELLI (147) 26 % unempfindlicher Keime fest.

Beruhigend ist die Tatsache, daß die Antibiotica der Penicillinreihe eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber Streptokokken aufwiesen. Die Resistenz bei Penicillin von 1,25 %, bei Cloxacillin von 1,45 % und bei Oxacillin von 1,15 % differiert nur unbedeutend von der des Chloramphenicols. Die Resistenzangaben in der Literatur gegenüber Penicillin schwanken zwischen 0 % (WATSON (191)) und 46,2 % (ZIV und Mitarb. (198)). Die Mehrzahl der Untersucher berichtet über eine Penicillinresistenz zwischen 0,3 und 6 % (KORTUM (104), SCHILLE (159), PHILPOT (143), KUNTER (111) und SIMESEN (171)). Da die halbsynthetischen Penicilline Oxacillin und Cloxacillin in ihrer Wirksamkeit bei Streptokokken, im Gegensatz zu den Staphylokokken, das Penicillin nicht übertreffen, dürfte die Behandlung mit diesen Präparaten bei Streptokokkenmastitiden keine besonderen Vorteile bieten. Da jedoch dem praktischen Tierarzt nicht immer ein bakteriologischer Befund vorliegt und die klinischen Erscheinungen bei Staphylokokken- und bei Streptokokkenmastitiden sehr ähnlich sind, dürfte der Einsatz der halbsynthetischen Penicilline nicht kontraindiziert sein.

Bei dem Antibioticum Erythromycin wurde ebenfalls eine als sehr gering zu bezeichnende Resistenz von nur 1,54 % gefunden. Die spärlichen Angaben in der Literatur über dieses Medikament berichten über recht hohe Resistenz und bewegen sich zwischen 7,7 % und 29 % (DAVIES (33) und ZIV und Mitarbeiter (198)).

Die beobachtete Resistenz der hier untersuchten Euterstreptokokken gegenüber Tetracyclin von 6,17 % ist zwar nicht als erheblich anzusehen, für zuweilen auftretende Therapieversager kann jedoch mit einer größeren Wahrscheinlichkeit als bei den anderen oben besprochenen Antibioticis die natürliche Unempfindlichkeit gegenüber Tetracyclin verantwortlich gemacht werden. Erwartungsgemäß bewegen sich die Resistenzangaben in der Literatur in einer großen Variationsbreite. KUNTER (111) und HOP (85) konnten keine Resistenz beobachten. MILUNOVIC (123) fand 1 %, PHILPOT (143) 2 %, WEIGT und KRAMER (193) fanden im

Jahre 1962 4 % und im Jahre 1967 30 % Tetracyclinresistenz bei Streptokokken. Die Angaben der übrigen Autoren liegen bei 15 %, (DAVIES (33), SIMESEN (171), ZIV und Mitarb. (198), KORTUM (104)) und steigern sich auf 38 % (RADAELLI (147)) und 44 % (PANDURANGARAO (139)) bis zu 70 % Resistenz nach Untersuchungen von DÖLL und BREDT (44), die allerdings nur humanpathogene Enterokokken testeten.

Als hoch muß die Unempfindlichkeit gegenüber Streptomycin bezeichnet werden, da sich von 1.037 Stämmen 337, entsprechend 32,5 % des Testmaterials, als resistent erwiesen. Die Mehrzahl der Untersucher berichtet über Resistenzwerte bei Streptomycin, die mit dem Ergebnis dieser Arbeit in etwa übereinstimmen (DAVIES (33), ENGEBRETSEN (55), RADAELLI (147), ZIV und Mitarb. (198), MILUNOVIC (123), KORTUM (104) und PHILPOT (143)). Die Werte variieren bei diesen Autoren zwischen 26 und 46 % Resistenz, während KUNTER (111) nur 2,8 % und HOP (85) nur 4,3 % unempfindliche Streptokokken fanden. WEIGT und KRAMER (193) glauben eine Abnahme der Empfindlichkeit gegen verschiedene Antibiotica nachweisen zu können. Sie beobachteten im Jahre 1962 nur 16 % und im Jahre 1967 bereits 79 % resistente Streptokokken gegenüber Streptomycin.

Lincomycin, welches nach Aussage von LINZEMEIER und Mitarb. (116) bei Staphylokokken recht gut wirksam sein soll, zeigte bei unseren Untersuchungen mit Streptokokken eine Resistenzrate von 24,17 %. Beim Studium des Schrifttums konnte ich keine Arbeit über die Sensibilität von tier- oder euterpathogenen Streptokokken bei Lincomycin finden. Von humanmedizinischer Seite untersuchte PRIMAVESI (146) 13 hämolysierende und 15 vergrünende Streptokokkenstämme, welche mit Hemmkonzentrationen unter 0,8 mcg/ml alle als sensibel zu bezeichnen waren, während 25 Enterokokkenstämme Hemmkonzentrationen zwischen 25,0 und 50,0 mcg/ml zeigten, d. h. diese Erreger waren als resistent zu bezeichnen. Über etwa den gleichen Befund berichten DÖLL und BREDT (44), die bei 200 Enterokokkenstämmen 150 lincomycinresistente Keime fanden.

Abschließend kann aufgrund der eigenen Untersuchungen gesagt werden, daß die Resistenz euterpathogener Streptokokken gegenüber der Mehrzahl der in dieser Arbeit untersuchten Antibioticis gering ist und

teilweise wesentlich unter den Werten liegt, die in der Literatur angegeben sind. Die Wirksamkeit der Antibiotica Chloromycetin, Penicillin, Oxacillin, Cloxacillin und Erythromycin kann als sehr gut und die des Tetracyclins als gut bezeichnet werden. Lediglich die Antibiotica Streptomycin und Lincomycin zeigen eine derart hohe Resistenzquote, daß die Therapie einer Streptokokkenmastitis mit Präparaten, die allein diese Antibiotica als wirksame Substanz enthalten, nicht erfolgversprechend scheint.

2. Antibioticasensibilität bei Streptokokken verschiedener Wuchsform

Es ist verständlich, daß bei routinemäßigen Reihenuntersuchungen nur eine begrenzte Anzahl von biologischen Merkmalen bei der Differenzierung von Euterstreptokokken ausgewertet werden kann, um mit einem Minimum an zeitlichem, materiellem und personellem Aufwand zu einer hinreichend sicheren Diagnose zu gelangen. Spezifische Untersuchungen sind in der Mastitisdiagnostik nur selten erforderlich und bleiben daher geeigneten Speziallabors vorbehalten. Das Klassifizierungsschema für Streptokokken wird sich also etwa auf die Form der fünf in dieser Arbeit unterschiedenen Wuchsgruppen reduzieren und wird in dieser Form bei den verschiedenen Untersuchungsanstalten als Diagnoseschlüssel zugrundegelegt.

Im Rahmen dieser Untersuchungen war es von Interesse festzustellen, ob bei der routinemäßigen Diagnose von Euterstreptokokken ein Hinweis darüber zu erhalten ist, welches Antibioticum bei welcher Wuchsform mehr oder minder wirksam ist. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ist zu entnehmen, daß Streptokokken, die das biologische Merkmal der Aeskulinspaltung zeigen, eine signifikant höhere Resistenz gegenüber allen geprüften Antibioticis aufweisen - ausgenommen Streptomycin. Das Antibioticum Streptomycin erweist sich bei Streptokokken, die CAMP-positiv reagieren und als Gruppe B-Streptokokken zusammengefaßt wurden, als deutlich weniger wirksam.

Diese Erkenntnisse werden zwar keinen Einfluß auf die eventuell einzuschlagende Therapie haben. Immerhin dürfte aber das Ergebnis, daß zwischen den biologischen Merkmalen der Streptokokken und deren Sensibilität gegenüber Antibioticis eine gewisse Korrelation besteht, von Interesse sein.

3. Antibioticaempfindlichkeit euterpathogener Streptokokken verschiedener geographischer Herkunft

Um eine möglichst große Anzahl von Streptokokkenstämmen in kürzerer Zeit untersuchen zu können, wurde das Untersuchungsmaterial von zwei Quellen bezogen, einmal vom Rindergesundheitsdienst in München und zum andern vom RGD Traunstein. Es lag nahe, die Frage der regionalen Resistenzverteilung zu untersuchen.

Das Ergebnis ist überraschend. Bei den Streptokokkenstämmen aus der Region München ist bei allen getesteten Antibioticis eine höhere Resistenz zu verzeichnen im Vergleich zu den Stämmen aus dem Gebiet Traunstein. Nicht die Resistenzunterschiede an sich, sondern die generell unterschiedliche Empfindlichkeit ist bemerkenswert. Die Erklärung für dieses Phänomen kann nur hypothetischer Art sein.

DITTUS (43) beobachtete bei Resistenzuntersuchungen von Staphylokokken eine ähnliche Häufung der Resistenz in verschiedenen Landkreisen Oberbayerns. Seiner Meinung nach handelt es sich dabei um bodenständige Erregerreservoire, deren erhöhte Resistenz genetisch bedingt sein muß. Die Tatsache, daß durch vermehrte Antibioticaapplikation eine Resistenzsteigerung eintreten kann, dürfte zur Erklärung der regional verschiedenen Sensibilitätslage bei allen Antibioticis nicht ausreichen, da bei diesen Untersuchungen Substanzen geprüft wurden, die in der veterinärmedizinischen Praxis bisher noch nicht angewendet wurden (Cloxacillin, Oxacillin und Lincomycin).

Es muß sich also um Erreger handeln, die abhängig von der geographischen Lage eine von Natur aus unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeuticis aufweisen. Unter diesem Aspekt ist es auch erklärlich, daß die verschiedenen Autoren in den einzelnen Ländern und Kontinenten zu derart unterschiedlichen Angaben über die Antibioticasensibilität kommen können; denn die nicht einheitliche Versuchsanordnung und die nicht einheitliche Auffassung über die kritische Hemmkonzentration allein bei den verschiedenen Untersuchern vermögen dermaßen differierende Sensibilitätsergebnisse nicht zu begründen.

4. Die serologische Gruppenzugehörigkeit bei antibioticaresistenten Mastitisstreptokokken

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Streptokokkenstämme, die gegenüber den Antibioticis Penicillin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin, Cloxacillin und Oxacillin resistent waren, auf ihre serologische Gruppe nach LANCEFIELD (112 - 114) untersucht. Es sollte damit festgestellt werden, ob die Resistenz gegen ein Antibioticum bei bestimmten serologischen Gruppen gehäuft zu beobachten ist. Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß sich die Resistenzhäufigkeiten -abgesehen von der serologischen Gruppe N gegenüber Oxacillin- bei allen getesteten Antibioticis in etwa gleichmäßig auf alle serologischen Gruppen verteilen.

Die ursprüngliche Fragestellung wäre also dahingehend zu beantworten, daß bei dem in dieser Arbeit geprüften Untersuchungsmaterial die beobachtete Unempfindlichkeit gegenüber den einzelnen Antibioticis nicht an eine bestimmte serologische Gruppe nach LANCEFIELD (112 - 114) gekoppelt ist. Diese Aussage steht im Widerspruch zu den Erfahrungen einiger anderer Untersucher (KLIMA (99), HEIN (83), THORP und Mitarb. (180), WATSON (191) und ENGEBRETSEN (55)). Insbesondere fällt bei den Literaturangaben die erhöhte Resistenz der Enterokokken, also der Gruppe D-Streptokokken gegenüber fast allen Antibioticis, auf. Diese Tendenz kann an Hand der eigenen Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Ein weiterer Widerspruch ergibt sich zwischen den eigenen Untersuchungen und den Feststellungen von HAHN und Mitarb. (74). Diese Autoren vertreten die Ansicht, daß Gruppe D-Streptokokken eine natürliche Resistenz gegen Cloxacillin besitzen, welche Tatsache als Differenzierungsmerkmal für Enterokokken zu werten sei. Demgegenüber konnte ich bei insgesamt 12 Stämmen der Gruppe D nur 2 Stämme mit Cloxacillinresistenz beobachten.

Ein letzter Punkt verdient, noch erwähnt zu werden. Es ist eine weitverbreitete Meinung, daß Galtstreptokokken, also Stämme der Serogruppe B, absolut gegenüber Penicillin empfindlich seien. Die Mehrzahl

der Autoren, die Streptokokken auf ihre Antibioticaempfindlichkeit untersuchten, konnten bei Streptococcus agalactiae keine Resistenz gegen Penicillin beobachten (FORD und WILSON (62), SCHILLE (159), FARRAG (60), WATSON (191), PACKER (137), ANSLEY (2), HEISHMANN (83), HOP (85), PANDURANGARAO (139) und KOWALCZYK und ZABOLICKI (105)). Unterdessen verzeichneten KORTUM (104) 0,31 %, MILUNOVIC (123) 0,76 %, KLIMA (99) 3,3 % und ZIV und Mitarb. (198) 8,8 % Penicillinresistenz bei Gruppe B-Streptokokken. Auch KRAMER und WEIGT (106) berichteten im Jahre 1970 von einem penicillinresistenten Galtstreptococcus.

Im Laufe der vorliegenden Untersuchung fand ich von 290 CAMP-positiven Streptokokken 2 Stämme mit Penicillinresistenz. Diese beiden Erreger, die sich bei der serologischen Bestimmung erwartungsgemäß als Gruppe B-Streptokokken erwiesen, bedeuten zwar nur einen verschwindend kleinen penicillinunempfindlichen Anteil von 0,68 % aller untersuchten Gruppe B-Streptokokken. Die Tatsache allein jedoch beweist, daß Penicillinresistenz bei Galtstreptokokken nicht mit Sicherheit auszuschließen ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. 1.037 euterpathogene Streptokokkenstämme von 835 Milchviehherden aus dem gesamten Oberbayerischen Raum wurden mittels Blättchendiffusionsmethode auf ihre Empfindlichkeit gegenüber den Antibioticis Penicillin, Streptomycin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin, Cloxacillin, Lincomycin und Oxacillin untersucht.

2. Gegenüber allen diesen Antibioticis konnte Resistenz beobachtet werden.

3. Die Resistenz der untersuchten Streptokokken betrug bei Chloromycetin 1,06 %, bei Oxacillin 1,15 %, bei Penicillin 1,25 %, bei Cloxacillin 1,45 %, bei Erythromycin 1,54 %, bei Tetracyclin 6,17 %, bei Lincomycin 24,17 % und bei Streptomycin 32,5 %.

4. Bei allen Antibioticis, ausgenommen Streptomycin, zeigten aeskulinspaltende Streptokokken eine erhöhte Resistenz gegenüber Streptokokken der übrigen Wuchsformen.

5. Bei Streptokokken der Gruppe B wurde eine größere Anzahl streptomycinresistenter Stämme beobachtet als bei den übrigen Wuchsformen.

6. Es wurde eine regional unterschiedliche Antibioticaempfindlichkeit nachgewiesen. Streptokokken aus dem Raum München wiesen bei sämtlichen geprüften Antibioticis eine in der Mehrzahl signifikant höhere Resistenz auf im Vergleich zu Streptokokken aus dem Raum Traunstein.

7. Die gegenüber Penicillin, Chloromycetin, Tetracyclin, Erythromycin und Cloxacillin resistenten Streptokokkenstämme verteilten sich relativ gleichmäßig auf alle serologischen Gruppen (LANCEFIELD).

SUMMARY

1. The sensitivity of 1.037 streptococcal strains, pathogenic for the bovine udder, from 835 dairy herds spread over the whole area of the Upper Bavaria was tested by disk-method against the antibiotics: penicillin, streptomycin, chloromycetine, tetracycline, erythromycin, cloxacillin, lincomycin and oxacillin.

2. Resistant strains against all tested antibiotics could be observed.

3. The percentage of resistant streptococci amounted against chloromycetine to 1,06 %, against oxacillin to 1,15 %, against penicillin to 1,25 %, against cloxacillin to 1,45 %, against erythromycin to 1,54 %, against tetracycline to 6,17 %, against lincomycine to 24,17 % and against streptomycin to 32,5 %.

4. Against all examined antibiotics exept streptomycin there was to find a higher number of resistant strains among aesculin-splitting streptococci in comparison to streptococcal strains, which demonstrated a different biological behaviour.

5. Among group B streptococci a larger quantity of streptomycin resistant strains could be observed compared with streptococci showing a different biological behaviour.

6. It is pointed out that there exist differences in sensitivity to antibiotics for streptococci from various regions. Against all tested antibiotics the streptococci of the Munich area demonstrated an, in most cases significant higher rate of resistance, in comparison to strains of the region of Traunstein.

7. Streptococcal strains, which were resistant to penicillin, chloromycetine, tetracyclin, erythromycin and cloxacillin, were distributed nearly eaqually to all serological groups (LANCEFIELD).

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, H. (1965): Versuche zur Behandlung chronischer Mastitiden mit intramuskulären Antibioticagaben. Vet. Diss. F.U. Berlin

2. ANSLEY, L.H. (1953): Sensitivity to penicillin of organisms isolated from cases of bovine mastitis. In vitro tests on a series of 500 cultures. Vet. Rec. 65, 663

3. ARAKAWA, A., R. E. KOHLS, A. C. TODD (1968): Lincomycin therapie for experimental coccidiosis in calves, with special reference to makroskopic and mikroskopic observations. Am. J. Vet. Res. 29/6, 1195

4. AVERY, O. T., G. E. CULLEN (1919): Final hydrogen-ion concentration in differentiation of Streptococcus hemolyticus of human and bovine types. J. exp. Med. 29, 215

5. AVERY, O. T., M. HEIDELBERGER (1923): Immunological relationship of cell constituents of pneumococcus. J. exp. Med. 38, 81

6. AYERS, S. H., P. RUPP (1922): Differentiation of hemolytic streptococci from human and bovine sources by hydrolysis of sodium hippurate. J. Inf. Dis. 30, 383

7. AYOUB, E., L. W. WANNEMAKER (1967): Activity of intraphygozytic enzymes on specific group A streptococcal antigen. Proc. Fedr. Am. Socs. exp. Biol. 26, 581

8. BECK, G., A.KAST (1962): Enzootische Streptokokken Ependymitis bei Ferkeln Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 75, 426

9. BEERWERTH, W., A. KÖSER (1965): Streptokokken verschiedener serologischer Gruppen als Mastitiserreger und ihr Vorkommen auBerhalb des Rindereuters. Milchw. Nürnb. 20, 590

10. BERGAN, T., B. HOVIG (1969): Hyaloronic acid capsule in a streptococcus faecalis var. zymogenes. A comparison with related mucoid strains. Acta path. mikrobiol. scand. 75, 97

11. BERGEY, V. N. (1957): Manual of determinative bacteriology. Baltimore: The Williams S. Wilkins Company 7. Auflage

12. BERNHEIMER, A. (1948): Properties of certain rapidly acting bacterial toxins as illustrated by streptolysins O and S. Bact. Rev. 12, 195

13. BERNHEIMER, A., M. DAVIDSON (1965): Lysis of pleuropneumonia - like organisms by staphylococcal and streptococcal toxins. Science Washington 148, 1229

14. BERTRAM (1927): Über Selectan. Tierärztl. Rdsch. 33, 91

15. BINZ, A., C. RÄTH (1927): Chemotherapeutica aus der Pyridinreihe. Tierärztl. Rdsch. 33, 891

16. BOISSARD, J. M., P. J. WORMALD (1950): A new group of hemolytic streptococci for which the designation "Group O" is proposed. J. Path. a. Bact. 62, 37

17. BOLTON, W. D., J. M. FRAYER, J. H. CADY, E. F. WALLER (1949): Procain - penicillin levels in the udder during treatment of chronic mastitis. Vet. Med. 44, 244

18. BRANCH, A., D. H. STARKEY, E. E. POWER (1957): Control of antibiotic sensivity disks. Antibiotics Annual 1957/58, 107

19. BRANCH, A., D. H. STARKEY, E. E. POWER (1959): Standardization of antibiotic sensivity disks inadequate without standardization of methods and interpretation. Antibiotics Annual 1959/60, 581

20. BRANDENBURG, H.(1959): Zur Bestimmung der Empfindlichkeit bakterieller Krankheitserreger gegen Antibiotica und Chemotherapeutica. Bundesgesundheitsblatt 1 - 3, 308

21. BRANDER, G. C. (1963): The use of the new synthetic penicillins in the control of bovine mastitis and pig and calf scours. Kongreßberichte XVII. Welt Tierärztekongress Hannover, 1, 477

22. BROWN, H. J. (1919): The use of blood agar for the study of streptococci. Monograph. Rockefeller Institute med. Res. 9

23. BRUNNER R., G. MACHEK
(1962): Die Antibiotika 1. und 2. Teil
Verlag Hans Carl Nürnberg, 2. Auflage

24. BRYAN, C. S., C. F. HOFFMANN, R. E. HARDWOOD
(1945): A preliminary report on penicillin in the treatment of chronic streptococcic mastitis.
Vet. Med. 40, 87

25. BRYANS, J. T. (1964): The ethiology of strangles.
Corn. Vet. 54, 198

26. BUCHAN, T. W. (1950): Rheumatic fever and milk.
Lancet 258, 467

27. CHANDLER, A., C. A. STETSON
(1956): The endotoxic properties of lysates of group A hemolytic streptococci.
J. exp. Med. 104, 921

28. CHANDLER, C. A., E. B. SCHOENBACH
(1947): Studies on bacterial resistance to streptomycin.
Proc. Soc. exp. Biol. 64, 208

29. CHRIST, P. (1953): Untersuchungen mit der Antistreptokinase-, der Antihyaluronidase- und der Antistreptolysinreaktion.
Z. Rheumaforschung 12, 141

30. CHRIST, P. (1953): Serologische Untersuchungen bei Streptokokkeninfektionen.
G. Fischer Verlag Stuttgart

31. CHRISTIE, R., E. ATKINS, E. MUNCH-PETERSEN
(1944): A note on a lytic phenomen shown by group B streptococci.
Austral. J. exp. Biol. and med. Sci. 22, 197

32. CULLEN, G. A. (1969): Streptococcus uberis: A review.
Vet. Bull. 39, 155

33. DAVIES, M. E. (1961): Growing bacterial resistance to antibiotics.
Vet. Rec. 73, 429

34. DAVIS, B. D., W. MC. DERMOTT
(1958): Bacterial and mycotic infections of man.
J. B. Lippincott Comp., Philadelphia/Montreal

35. DAWSON, M. H., G. L. HOBBY, M. O. LIPMAN
(1944): Penicillin sensitivity of strains of non hemolytic streptococci isolated from cases of subacute bacterial endocarditis.
Soc. exp. Biol. 56, 101

36. DEIBEL, R. H., J. YAO, J. JACOBS
(1964): Group E streptococci. I. Physiological characterisation of strains isolated from swine cervical abscesses.
J. infect. Dis. 114, 327

37. DEMEREC, M. (1948): Origin of bacterial resistance to antibiotics.
J. Bact. 56, 63

38. DE MOOR, C. E. (1962): Septicaemic infections in pigs, caused by haemolytic streptococci of new LANCEFIELD groups designated R, S and T.
Reprint Acta Leidensia 32, 220

39. DIERNHOFER, K. (1929): Die Immunbehandlung des gelben Galtes.
Tierärztl. Rdsch. 35, 833, 852, 865

40. DIERNHOFER, K. (1932): Über das Vorkommen von Streptokokken vom "Laktistyp" im lebenden Kuheuter.
Milch. Forsch. 13, 263

41. DIERNHOFER, K. (1932): Aeskulinbouillon als Hilfsmittel zur Differenzierung von Euter- und Milchstreptokokken in Massenuntersuchungen.
Milch. Forsch. 13, 368

42. DIFCO MANUAL (1953): Dehydrated culture media and reagents for microbiological and clinical laboratory procedures.
Difco Laboratories Detroit 1, Michigan

43. DITTUS, G. (1969): Untersuchungen über die Antibiotikaresistenz euterpathogener Staphylokokken.
Vet. Diss. München

44. DÖLL, W., W. BREDT
(1969): Zur Differenzierung und chemotherapeutischen Empfindlichkeit von Enterokokken bei Harnwegsinfektionen.
Zbl. Bakteriologie I. Orig. 209, 18

45. EHRLICH, J., D. GOTTLIEB, P. R. BURKHOLDER, L. E. ANDERSON, T. G. PRIDHAM
(1948): Streptomyces venezuelae - N. sp., the source of chloromycetin.
J. Bact. 56, 467

46. EHRLICH, P. (1909): Über den jetzigen Stand der Chemotherapie.
Ber. Deutsch. chem. Ges. 42, 17

47. EDWARDS, P. R. (1932): The biochemical characters of human and animal strains of hemolytic streptococci.
J. Bact. 23, 239

48. EDWARDS, P. R. (1933): Studies of bovine mastitis. IX. A selective medium for the diagnosis of streptococcus mastitis. J. Comp. Path. and Therap. 46, 211

49. EDWARDS, P. R. (1933): Further studies on the differentiation of human and animal strains of hemolytic streptococci. J. Bact. 25, 527

50. EDWARDS, P. R. (1934): The differentiation of hemolytic streptococci of human and animal origin by group precipitin test. J. Bact. 27, 527

51. EDUARDS, S. J., D. L. HUGHES, J. H. TAYLOR (1948): The application of sulphanilamide therapy for the control of Sc. agalactiae infection in one herd. Vet. Rec. 60, 45

52. EDUARDS, S. J. (1953): A rational basis for the application of antibiotics in therapie XV. Internat. Veterinary Kongress, Stockholm, 1103

53. ELLIOTT, S. D. (1954): A proteolytic enzyme produced by group A streptococci with special reference to its effect on the type-specific M-antigen. J. exp. Med. 81, 573

54. ELLIOTT, S. D. (1960): Type and group polysaccharides of group D streptococci. J. exp. Med. 111, 621

55. ENGEBRETSEN, O.(1968): Identification of atypical streptococci associated with bovine Mastitis: Serological classification and resistance to antibiotics. Nord. Vet. Med. 20, 557

56. ERNST, W. (1909): Über Milchstreptokokken und Streptokokkenmastitis. Mh. Tierheilk. 20, 415 und 496

57. ERNST, W., F. SCHMIDT-HOENSDORF, W. SCHMIDT (1931): Die galaktogene Infektion und der Einfluß des Ausmelkens auf den Verlauf der Streptokokkenmastitis. Arch. f. Tierheilk. 63, 401

58. ETTLINGER, L. (1957): Wirkungsmechanismus der Antibioticis. Antibiot. et Chemoth. 4, 46

59. EVANS, A. C., E. VERDER (1938): Studies on hemolytic streptococci. V.: The charakteristics of human and animal strains of group A and C. J. Bact. 36, 133

60. FARRAG, H. F. (1948): The action of penicillin in vitro on organisms found in bovine mastitis.
J. Am. Vet. Med. Ass. 112, 371

61. FAUSTINI, R. (1950): Azione in vitro del cloramfenicolo del 4 - 4 - diamina - difenil - sulfone e loro associazione sui comuni germi della mastite bovina.
La Clinica Veterin. 73, 99

62. FORD, C. M., J. B. WILSON
(1952): The penicillin - resistance of Sc. agalactiae isolated before and after penicillin therapie.
Cornell Vet. 42, 291

63. FRASER, N. C. : Studies to determine the suitability of the sodium and benzathine salts of cloxacillin as intramammary suspensions to treat streptococcal and staphylococcal mastitis.
Sonderdruck Beecham Res. International

64. FREIMER, E. H. (1959): Studies of L - forms and protoplasts of group A streptococci.
J. exp. Med. 110, 853

65. FRITSCHI, R. (1943): Die Behandlung des gelben Galtes mit Cibacol.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 85, 75

66. FROST, W. D., M. A. ENGELBRECHT
(1940): The streptococci: Their description, classification and distribution, with spezial reference to those in milk.
Willdorf Book Company, Madison, Wisconsin

67. FULLER, A. T. (1938): The formamide method for the extraction of polysaccharides from hemolytic streptococci.
Brit. J. Exptl. Pathol. 19, 130

68. GALE, E. F. (1960): The nature of the selective toxicity of antibiotica.
Brit. med. Bull. 16, 11

69. GERLACH, H. (1967): Zur Resistenztestung gegen Antibiotika und Sulfonamide.
Berl. u. Mch. Tierärztl. Wschr. 80, 231

70. GEZON, H. M. (1948): Antibiotic studies on beta hemolytic streptococci I - III. Penicillin resistance acquired by group A, B and C organisms.
Proc. Soc. exp. Biol. 7, 208, 1219

71. GÖTZE, R. (1926): Die Behandlung der Streptokokkenmastitis der Rinder durch intramammäre Infusion von Uberasan und Rivanol.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 34, 305

72. GRATZL, E., R. SZUMLAKOWSKI
(1953): Streptomycin - Blutserum - Spiegel - Bestimmung bei Pferd, Rind und Hund.
Wien. Tierärztl. Mschr. 40, 547

73. GUTHOF, O. (1955): Über eine neue serologische Gruppe alphahämolytischer Streptokokken. (Serologische Gruppe Q).
Zbl. Bakt. I. Orig. 164, 60

74. HAHN, G., W. HEESCHEN, A. TOLLE
(1970): Streptococcus: Eine Studie zur Struktur, Biochemie, Kultur und Klassifizierung.
Sonderdruck aus: Kieler Milchw. Forsch.berichte 22, 333 - 546

75. HANSEN, J. J. (1941): Anginaepidemien, die von Milch herrühren, welche mit humanpathogenen Streptokokken (Gr. A. Streptokokken) infiziert worden ist.
Medlemsbl. f. d. danske Dyrlaegef. 24, 677

76. HARM, W. (1958): Neuere Ergebnisse der Bakteriengenetik.
Dtsch. med. Wschr. 83, 851

77. HASENKNOPF, M. (1968): Vergleichende Untersuchungen zur Diagnostik von Mastitis-Streptokokken und -Staphylokokken.
Vet. Diss. München

78. HEESCHEN, W. (1967): Zur Klassifizierung der Gattung Streptococcus.
Ztrbl. Bakt. I Orig. 205, 250

79. HEESCHEN, W., A. MEYER
(1965): Untersuchungen über biochemische Eigenschaften und serologische Gruppenzugehörigkeit von Mastitisstreptokokken.
Berl. Mch. Tierärztl. Wschr. 78, 269

80. HEIDRICH, H. J., F. GRAMMATZKI, E. ADAM
(1966): Therapieversuche bei Streptokokken- und Staphylokokkenmastitiden mit intramuskulärer Antibiotikamedikation.
Berl. Mch. Tierärztl. Wschr. 79, 25

81. HEIDRICH, H. J., W. RENK
(1963): Krankheiten der Milchdrüse bei Haustieren.
Verl. Paul Parey Berlin und Hamburg

82. HEIN, H. (1958): In vitro Versuche mit Neomycin.
Tierärztl. Umsch. 13, 142

83. HEISHMAN, J. O.(1947): Sensitivity to penicillin of macroorganism associated with bovine mastitis.
Amer. J. vet. Res. 8, 257

84. HIGGINS, P. M., B. A. ABBOTT, P. M. JAMES, S. DILLON, P. J. MC. MONAGLE
(1965): Acute nephritis and streptococcal sorethroat:
A prospective study in general practise.
Brit. med. J. 2, 1156

85. HOP, A. (1954): Resistensundersøkelser av forskjellige mastitis fremdkallende bacterier.
Nordisk Vet. Med. 6, 643

86. HUGHES, D. L., G. J. CHRISTIE, R. K. FARMER
(1950): Procain penicillin and interrupted penicillin treatment in streptococcus agalactiae:
I. Procain penicillin in the bovine udder.
II. Therapie studies with procain penicillin and calcium penicillin.
Vet. Rec. 62, 11

87. JELINKOWA, J., W. HEESCHEN
(1969): B - Streptokokken bei Mensch und Rind.
I. Mitteilung: Ergebnisse der serologischen Typisierung.
Zbl. Bakt. I Orig. 209, 312

88. JEPSEN, A. (1950): Penicillin-Therapie bei Mastitis. Versuche über Eliminierung und Resorption von Penicillin nach intramammärer Behandlung. (Titel übersetzt.)
Nordisk Vet. Med. 2, 447

89. JEPSON, N., J. J. HANSEN
(1943): An angina-scarlatina milk epidemic (the Gladsaxe-epidemic): Bacteriological and clinical studies on mastitis produced by group A streptococci.
Aarskrift d. kongelige Veterinaerog. Landbohoskole Kopenhagen 1943, 94

90. JONES, L. M. (1954): Veterinary pharmakologie and therapeutics.
Iowa State Coll. Press 1. Edition

91. JONES, A., H. M. BAGLEY, L. M. CLEVERLY
(1962): Microbiological studies in a new penicillin.
BRL 1621.
Vet. Rec. 74, 1113

92. KÄSTLI, P. (1944): Die Behandlung des gelben Galtes der Milchkühe mit einer Cibazol-Emulsion.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 86, 130, 187

93. KÄSTLI, P., H. BAUMGARTNER
(1951): Die Behandlung der Streptokokkenmastitis (Gelber Galt) mit Aureomycin.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 93, 599

94. KAKAVAS, J. C.(1944): Penicillin in the treatment of bovine mastitis.
North. Amer. Vet. 25, 408

95. KARLSSON, P. (1966): Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart

96. KETTNER, H., A. BRAUNSTEINER
(1960): Chloromycetin in der Großtierpraxis.
Tierärztl. Umsch. 15, 249

97. KEXEL, G. (1965): Über das Vorkommen der B - Streptokokken beim Menschen.
Z. Hyg. Inf. Kr. 151, 336

98. KIDSON, A. L. (1949): Die Behandlung von Mastitis mit Penicillin.
Die Molkerei Ztg. 3, 281

99. KLIMA, H. (1968): Auswertung von Antibiogrammen, durchgeführt an bakteriologischen Befunden aus Mastitisbeständen.
Vet. Med. Nachr. 1968, 19

100. KLIMMER, M., H. HAUPT
(1930): Zur Frage der Übertragung der Streptokokkenmastitis durch die Melkmeschine. Alfa u. Westfalia.
Milchw. Forsch. 9, 511

101. KLIMMER, M., H. HAUPT
(1932): Infektionsversuche an altmilchenden Kühen durch Verfütterung von Galtstreptokokken.
Tierärztl. Rdsch. 38, 612

102. KLIMMER, M., H. HAUPT
(1932): Versuche der künstlichen Infektion von Kühen durch Einbringen von Reinkulturen des Sc. agalactiae in die Zisterne des Euters.
Milchw. Forsch. 13, 433

103. KÖHLER, W. (1963): Die Serologie des Rheumatismus.
J. A. Barth Verlag Leipzig

104. KORTUM, H. (1963): Antibiotika-Resistenz euterpathogener Streptokokken.
Vet. Diss. München

105. KOWALCZYK, St., K. ZABOLICKI
(1969): Über die Resistenz der aus Milch gezüchteten Streptokokken und Staphylokokken gegenüber einigen Antibiotica. (Titel übersetzt.)
Ref.: Landwirtsch. Zbl. 14, 1476

106. KRAMER, R., U. WEIGT
(1970): Erfolgreiche Mastitisbehandlung durch gezielte Antibiotika Therapie.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 77, 82

107. KRASNER, R. I., J. R. JANNACH
(1963): The streptokinase - plasminogen system
II. Its effect on the development of local streptococcal infections in rabbit skin.
J. inf. Dis. 112, 134

108. KRAUSE, R. M. (1961): Studies on the chemical structure of the streptococcal cell wall:
I. The identification of a mucopeptide in the cell walls of groups A and A-variant streptococci.
J. exp. Med. 114/1, 127

109. KREYSZIG, E. (1968): Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Verlag: Vandenhoek und Ruprecht Göttingen
3. Auflage

110. KUHLMANN, W., G. MÜLLER
(1964): Über die Kongorot - B Toxin - Blutplatte nach Becht.
Arch. exp. vet. Med. 18, 837

111. KUNTER, E. (1963): Zur Prüfung der Antibiotica-und Sulfonamidempfindlichkeit von Mastitiserregern.
Mh. Vet. med. 18, 88

112. LANCEFIELD, R. C.
(1933): A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci.
J. exp. Med. 57, 571

113. LANCEFIELD, R. C.
(1934): A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (group B).
J. Exp. Med. 59, 441

114. LANCEFIELD, R. C.
(1938): A mikro precipitin-technic for classifying hemolytic streptococci, and improved methods for producing antisera.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 38, 473

115. LANCEFIELD, R. C.
(1958): Occurrence of R - Antigen specific for group A type 3 streptococci.
J. exp. Med. 108, 329

116. LINZEMEIER, G., P. SCHÄFER, H. VOLK, M. GATOS
(1968): Bestimmung der Konzentration von Lincomycin in chronisch entzündetem Knochen- und Weichteilgewebe des Menschen.
Arzneim. Forsch. (Drog. Res.) 18, 204

117. LITTLE, R. B., W. N. PLASTRIDGE,
(1946): Bovine mastitis.
Verlag Mc. Graw - Hill Book Company Inc.,
New York und London

118. MACLAY, M. H., G. SLAVIN
(1947): Sulphonamide investigations.
III. The activity in vitro of sulphathiazole, sulphadiazine, sulphamerazine, sulphapyridine, sulphamezathine and sulphanilamide on some common animals pathogenes.
J. comp. Path. a. Ther. 57, 218

119. MANNWEILER, E., F. MEINS
(1956): Bakteriostatische Untersuchungen zur Frage der Resistenz der D - Streptokokken.
Zbl. Bakt. I. Orig. 166, 367

120. MARSHALL, R. T., J. S. AL - SHAIKHLI, J. E. EDMONDSON
(1964): The effects of blood and nonfat milk constituents on diffusion on bacterial inhibitors in agar medium.
Am. J. Vet. Res. 25, 1044

121. MAXTED, W. R. (1949): Occurence of the M - substance of type 28 group A in streptococci of LANCEFIELD groups B, C and G.
J. gen. Microbiol. 3, 1

122. MEDINA, A., N. FISKE, I. HJELT-HARVEY, C. D. BROWN, A. PRIGOT
(1963): Absorption, diffusion and excretion of a new antibiotic, lincomycin.
Antimicr. Agents a. Chemother. 1963, 189

123. MILUNOVIĆ, M. (1960): Empfindlichkeit der aus dem kranken Euter der Milchkühe isolierten Euterstreptokokken gegen einige Antibiotica. (Titel übersetzt.)
Ref. Vet. Med. 13, 205

124. MINETT, F. C. (1934): Streptococcus mastitis in cattle, bacteriology and preventative medicine.
Twelfs International Veterinary Congress, 23

125. MITSCHERLICH, E.
(1965): Der bakteriologische Nachweis von Streptococcus agalactiae in Milchproben.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 72, 297

126. MOBERG, K., E. THAL
(1954): Beta-hämolysierende Streptokokken einer neuen LANCEFIELD-Gruppe.
Nord. Vet. Med. 6, 69

127. MUNCH-PETERSON, E., R. CHRISTIE
(1947): The effect of the interaction of staphylococcal β toxin and group B streptococcal substance on red blood corpuscles and its use as a test for the identification of streptococcus agalactiae. J. Path. Bact. 59, 367

128. NAUMANN, P. (1962): Antibiotica-Blutspiegel und -Resistenzbestimmung. Antibiot. et Chemoth. 10, 1

129. NIVEN, C. F., K. L. SMILEY
(1941): The polysaccharides synthesized by streptococcus salivarius and streptococcus bovis. J. Bio. Chem. 140, 105

130. NOCARD - MOLLEREAU
(1884): Sur une mammite contagieuse des vaches laitières. Arch. vet. 1884, 561

131. NORCROSS, N.L.(1968): Reaction in the bovine to streptococcal extracts. Cornell Vet. 58, 241

132. NOWLAN, S. S., R. H. DEIBEL
(1967): Ecologie, serology, physiology and relationship to established enterococci. J. Bact. 94/2, 291

133. OBIGER, G., M. SEELEMANN
(1961): Zur Frage der Identität von LANCEFIELDs Gruppe E Streptokokken und Sc. uberis:
I. Das "Uberis Gruppe E - Problem" in historischer Betrachtung.
III. Versuche zur Herstellung eines gruppenspezifischen Serums zur Differenzierung von Gruppe E Streptokokken und Sc. uberis.
Zbl. Bakteriol. 181, 285 und 183, 432

134. OLSEN, S. J. (1947): Infection with group N streptococci in cattle. Skand. Vet. Tidskr. 37, 333

135. ORLA-JENSEN,S.(1934): The lactic acid bacteria
Det kgl. Danske Vidensk. Selskab. Biologiske Skrifter, II Nr. 3, Kopenhagen

136. PACKALEN, Th. (1948): Non specific antistreptolysin reactions and serum (or pleural-exudate) cholesterol. J. Bact. 56, 143

137. PACKER, R. A. (1948): Penicillin therapie in chronic bovine mastitis.
I. Sensitivity of bovine mastitis organisms to the action of Penicillin.
Am. J. Vet. Res. 9, 140

138. PAINE, T., J. FITE, O. V. MAXWELL
(1949): Observations on bacteria sensitive to, resistant to and dependant upon streptomycin.
J. Bact. 56, 207

139. PANDURANGARAO, C. C., H. H. IYER, S. S. KHERA
(1970): Antibiotic sensitivity of streptococci of bovine mamary origin.
Ref. Landw. Zbl. 15/I, 331

140. PATTISON, I.H.(1958): The progressive pathology of bacterial mastitis.
Vet. Rec. 70, 114

141. PEARSON, J. K. L., C. L. WRIGHT
(1969): Dry cow therapie as a means of controlling bovine mastitis.
Vet. Rec. 84, 294

142. PEDERSON, P.S.(1960): Bakteriologisk mastitisdiagnostik.
II. Penicillin føl somhed som middel til differentiering av aesculin spaltende mastitisstreptokokker.
Nord. Vet. Med. 12, 308

143. PHILPOT, W.N. (1970): Modern mastitis management.
Vet. Scope The Upjohn Company Michigan 15/1, 2

144. PLASTRIDGE, W. N., J. S. SEREMET
(1938): Infectious bovine mastitis. A laboratory procedure for the detection of bovine mastitis.
Storrs Agr. Expt. Sta. Bull. 1938, 224

145. POLLOK, M. R. (1960): Drug resistance and mechanisms for its development.
Brit. med. Bull. 16, 16

146. PRIMAVESI, C.A.(1967): Lincomycin - ein neues Antibioticum.
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 17, 500

147. RADAELLI, G., S. NANI, L. GUALLINI
(1964): Untersuchungen über die Wirksamkeit von Rifamycin S. V. auf die Streptokokken und Staphylokokken als Mastitiserreger. (Titel übersetzt.)
Arch. vet. Ital. 15, 257

148. RANKE, E., B. RANKE, G. AHRENS, W. HEESCHEN
(1969): Plaque Flora und Zahnkaries
2. Mitteilung: Vorkommen dextranbildender Streptokokken.
Dte. zahnärztl. Zschr. 24, 880

149. ROLLE, M., A. MAYR
(1966): Mikrobiologie und allgemeine Seuchenlehre.
Ferd. Enke Verlag Stuttgart

150. ROSENBACH F.J.(1884): Mikroorganismen bei den Wundinfektionen. Wiesbaden / Bergmann

151. ROSOLLEK, H. (1958): Resorptionsbehandlung mit Streptokinase. Med. Klin. 53, 2234

152. ROTTA, J. (1969): Biological activity of cellular components of group A streptococci in vivo. Current tropics 48, 63

153. RUBE, E. (1942): Versuche mit Glubocid und Albucid bei bakteriellen Erkrankungen des Rindes. Vet. Diss. Hannover

154. SADEK, S. E. (1954): Penicillin concentration in bovine blood and milk after intramuscular injection and its application in the treatment of mastitis. J. Amer. Vet. Med. Ass. 125, 387

155. SAND, G., C. O. JENSEN (1888): Die Ätiologie der Druse. Dtsch. Z. f. Thiermed. 13, 437

156. SCHALM, O. W. (1956): A syllabus on the mammary glands in health and disease. Spiraleinband Gynäkol. Tierklinik München

157. SCHALM, O. W., N. H. CASSELBERRY (1946): Treatment of streptococcus agalactiae infection with intramammary infusions of penicillin. J. Am. Vet. Med. Ass. 109, 470

158. SCHALM, O. W., G. M. WOODS (1952): Effect of massive doses of penicillin and dihydrostreptomycin, employed singly or in combination on staphylococcus pyogenes mammary infections. Am. J. Vet. Res. 13, 26

159. SCHILLE, D. J.(1956): Penicillin- und Streptomycinempfindlichkeit verschiedener beim Rind vorkommender Streptokokken. Vet. Diss. Berlin

160. SCHMID, A., W. OSTERKORN (1969): Lehrblätter Seminar: Planung und mathematische Auswertung experimenteller Untersuchungen.

161. SCHOTTMÜLLER,R.(1903): Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar. Münch. med. Wschr. 50/1, 909

162. SCHWAB, J. H. (1960): Immunological studies on a C - polysaccharide complex of group A streptococci having a direct toxic effect on connective tissue. J. exp. Med. 111, 295

163. SEELEMANN, M. (1954): Biologie der Streptokokken.
Verlag Hans Carl, Nürnberg, 2. Auflage

164. SEELEMANN, M. (1943): Zum "primären" Vorkommen des Streptococcus lactis und von Enterokokken in der Milchdrüse des Rindes sowie zur Bedeutung dieser Milchsäurestreptokokken bei Sekretionsstörungen und anderen Erkrankungen der Tiere und des Menschen.
Zbl. Bakt. I. Orig. 149, 441

165. SEELEMANN, M., G. OBIGER
(1956): Mastitis des Rindes.
Kieler Milchw. Forschgsber. 8, 1

166. SEELEMANN, M., G. OBIGER
(1958): Ätiologie, Prophylaxe und Therapie der Euterkrankheiten.
Kieler Milchw. Forschgsber. 10, 233

167. SEELEY, H. W., E. O. ANDERSON, W. N. PLASTRIDGE
(1945): Action of penicillin against mastitis organisms in milk.
J. Dairy Sci. 28, 887

168. SHADIDI, S. A. S., R. T. MARSHALL
(1968): Bactericidal efficiency of penicillin G in normal and mastitis milk: Tube dilution assays.
Am. J. Vet. Res. 29/7, 1391

169. SHIMZU, K. (1958): Bacteriological studies on streptococci from bovine udder.
I. Serological and biochemical observations on group B streptococci and a general description of streptococci from bovine milk in Hokkaido.
Jap. J. Vet. Res. 6, 209

170. SIEGEL, A. C., G. H. STOLLERMANN
(1958): Studies on the type-specific immune response to group A streptococcal infections in children.
Am. J. Dis. Child 96, 484

171. SIMESEN, B. (1961): A comparison of effectiveness of 5 antibiotics by disc and serial dilution methods.
Nord. Vet. Med. 13, 369

172. SINGH, B., R. T. MARSHALL
(1966): Bacterial desoxyribonuclease production and its possible influence on mastitis detection.
J. Dairy Sci. 49, 822

173. STECK, W. (1936): Zysternalbehandlung der Milchzisterne, ein neues Verfahren zur Beseitigung der Galtinfektion während der Laktation im Rahmen der systematischen Galtbekämpfung.
Schweiz. Arch. Tierheilk. 8, 470

174. STEINMETZER,K.(1955): Pharmakologie für Tierärzte.
Verlag Urban u. Schwarzenberg Wien/Innsbruck 3. Aufl.

175. STENSTRÖM, O. (1925): Untersuchungen über die Pathologie der Streptokokken-Mastitis und über die eventuelle Übertragung von Mastitis durch Melkmaschinen.
Milchw. Forschung 2, 186

176. STRICKDORN,H. (1926): Die Bekämpfung der Streptokokkenmastitis der Rinder durch spezifische Impfstoffe.
Tierärztl. Rdsch. 32, 434

177. SÜPFLE, K., P. HOFMANN
(1927): Beiträge zur Bekämpfung bakterieller Euterentzündungen mit stallspezifischer Vakzine.
Münch. tierärztl. Wschr. 78, 201

178. THAL, E., G. OBIGER
(1969): Das CAMP-Phänomen des Sc. agalactiae und der neuen serologischen Streptokokkengruppe "U" sowie weiterer Bakterienarten.
Berl. Mch. tierärzt. Wschr. 32, 126

179. THOMAS, A. R., M. LEVINE, G. R. VITAGLIANO
(1944): Simplified procedures for ascertaining concentration of a bacterial susceptibility to penicillin.
Proc. Soc. exp. Biol. 55/56, 264

180. THORP, W. T. S., I. J. UHRIG, E. J. STRALEY
(1947): Concentrations of penicillin in the bovine mammary gland following infusion and penicillin tolerance of certain streptococci.
Am. J. Vet. Res. 8, 157

181. THROOP, B. T., E. W. SWANSON
(1958): A study of penicillin tolerance of some organisms infecting the bovine mammary gland.
J. Am. vet. med. Ass. 133, 467

182. TODD, E. W. (1939): The streptolysins of various groups and types of hemolytic streptococci, a serological investigation.
J. Hyg. 39, 1

183. TODD, E. W. (1938): The differentiation of two distinct serological varieties of streptolysin, streptolysin O and streptolysin S.
J. Path. Bact. 47, 423

184. TOLLE, A., H. ZEIDLER, W. HEESCHEN
(1966): Ein Verfahren zur elektronischen Zählung von Milchzellen.
Milchwirtschaft 21, 93

185. TÜNSMEYER, H. (1952): Behandlungsversuche bei Euterentzündungen der Kühe mit Terramycin, Masticillin C und Aureomycin. Vet. Diss. Hannover

186. VACEK, V., M. HEJZLAR (1968): Ein Beitrag zur Therapie mit sehr hohen Dosen Lincomycin. Vorläufiger Bericht. Arzneimittel Forsch. (Drug. Res.) 18, 1457

187. VINCENT, J. G., H. W. VINCENT (1944): Filter paper disk modification of the Oxford cup penicillin determination. Proc. Soc. exp. Biol. 55, 162

188. WAGENSEIL, F. (1967): Die Ausscheidung verschiedener Penicillinarten in der Milch nach intramuskulärer Verabreichung beim Rind. Vet. Diss. München

189. WALSER, K. (1958): Vergleichende Verträglichkeitsprüfungen gegenwärtig gebräuchlicher Präparate zur intrazisternalen Mastitistherapie. Berl. Münchn. tierärztl. Wschr. 71, 399

190. WALTER, A. M., L. HEILMEYER (1965): Antibiotika-Fibel / Antibiotika und Chemotherapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage

191. WATSON, R. F. (1944): Sensitivity of various serological groups of streptococci to penicillin. Proc. soc. exp. Biol. 57, 65

192. WEIGT, U., E. GRUNERT (1964): Durch seltene Streptokokkengruppen verursachte Mastitiden und deren klinisches Bild. Dtsch. tierärztl. Wschr. 71, 1

193. WEIGT, U., R. KRAMER (1968): Zur Zunahme der Antibiotikaresistenz bei Mastitiserregern. Dtsch. tierärztl. Wschr. 75, 617

194. WILD, R. (1926): Beiträge zur Vakzinetherapie der Streptokokken-Mastitis. Dtsch. tierärztl. Wschr. 34, 154

195. WILLOUGHBY, D. S., Y. GINZBURG, D. WATSON (1964): Host parasite relationship among gr. A streptococci. I. Hyaloronic acid production by virulent and avirulent strains. J. Bact. 87, 1452

196. WILSON, C. D., J. DAVIDSON
(1961): The control of staphylococcal mastitis.
Vet. Rec. 73, 321

197. ZISCHKA, W., W. KERN
(1955): Zur praktischen Bedeutung und Wertung von Antibiogrammen.
Wien. Klin. Wschr. 67, 237

198. ZIV, G., A. ROSENZWAIG, A. SHACHED
(1969): Antibiotic sensitivity of streptococci isolated from bovine udders in Israel.
Refuah Veterinarith 26/3, 126

199. ZWEIG, J. (1949): Procain penicillin in the bovine udder.
Vet. Rec. 49, 84.

Nach Fertigstellung meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Dr. h. c. W. Baier für die Überlassung des Themas sowie für die Möglichkeit, die Untersuchungen an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik durchzuführen, aufrichtig zu danken.

Gleichermaßen herzlich möchte ich Herrn Professor Dr. K. Walser danken für die Anteilnahme am Fortgang der vorliegenden Arbeit und seine stets freundlich gewährte Unterstützung.

Den Rindergesundheitsdiensten von München und Traunstein danke ich für die freundliche Überlassung des Untersuchungsmaterials.

Außerdem möchte ich Frau L. Schultze für ihre kollegiale Mithilfe im Labor herzlich danken.

LEBENSLAUF

Am 13. Januar 1943 wurde ich, Hermann Josef Frieding, in Recklinghausen als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Frieding und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Gasseling, geboren.

Nach dem vierjährigen Besuch der Grundschule in Recklinghausen und dem neunjährigen Besuch der Oberschule bestand ich am 27. Februar 1962 die Reifeprüfung am Staatlichen Gymnasium in Siegburg.

Nach einjähriger Mithilfe im väterlichen Betrieb immatrikulierte ich mich zum Sommersemester 1963 an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, wo ich mit dem Wintersemester 1964/65 das Physikum bestand. Nach dem 6. Semester wechselte ich zur Tierärztlichen Fakultät der Universität München über und bestand dort im Februar 1968 das Staatsexamen. Die Bestallung als Tierarzt erhielt ich am 20. Mai 1969.

Im Juni 1969 begann ich die Untersuchungen zu meiner Dissertation an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik in München. Vom 1. Dezember 1969 bis 30. Juni 1971 war ich an der gleichen Klinik im Rahmen eines Forschungsauftrages als wissenschaftlicher Mitarbeiter tätig. Anschließend arbeitete ich hier als Assistent bis Ende September 1971. Seit 1. Oktober 1971 bin ich Assistent bei einem Tierarzt in der Schweiz.